

Untersuchungen über Reizantworten der Haut,
Verhalten des Serumeiweißes und des
Wasserhaushaltes nach unspezifischen Reizen
(unspezifische Therapie)

von

Dr. med. ROBERT WERNSDÖRFER

Aus der Universitäts-Hautklinik Erlangen
Vorstand: Professor Dr. U. M. H a s s e l m a n n

Untersuchungen über Reizantworten der
Haut, Verhalten des Serumeiweisses und
des Wasserhaushaltes nach unspezifischen Reizen(unspezifische Therapie).

Der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen
als
Habilitationsschrift
vorgelegt
von
Dr.med.Robert Wernsdörfer



Tag der Habilitation: 21.5.1955.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Inhalt.

Einleitung.....	5
Unspezifische Therapie.....	5
Unspezifische Reaktion.....	7
Unspezifische Reaktion und Hypophysen-Nebennierenrinden-System.....	12
Unspezifische Reaktion und Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System.....	18
Unspezifische Reaktion der Haut.....	20
Dermatologische Indikationen für die unspezifische Therapie und die ACTH-Behandlung.....	24
Statistische Auswertung.....	25
I. Untersuchungen über das Verhalten von Hautreaktionen nach Anwendung der Umstimmungsbehandlung.....	27
1. Hautreaktion mit Kongorotlösung.....	28
a. Farbstoffquaddelmethode.....	28
b. Farbstoffquaddel mit Kongorotlösung.....	28
c. Normalwert der Kongorotreaktion.....	30
d. Prüfung der Kongorotreaktion nach Umstimmungsbehandlung.....	31
2. Intracutane Quaddel mit physiologischer Kochsalzlösung.....	34
a. Quaddelresorptionszeit.....	35
b. Nachprüfung der Quaddelresorptionszeit.....	38
c. Quaddelresorptionszeit bei mit umstimmenden Mitteln vorbehandelten Fällen.....	40
II. Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit nach paravertebraler Sympathicus-Blockade.....	43
III. Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit nach indirekter Röntgenbestrahlung des Sympathicusgrenzstranges.....	45
IV. Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit nach Röntgenbestrahlung der Haut.....	47
a. Röntgenstrahlen als unspezifische Reaktion.....	47
b. Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit in röntgenbestrahlter Haut.....	49
V. Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit in lichtbestrahlter Haut.....	50

a.	Lichtstrahlen und unspezifische Reaktion.....	51
b.	Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit in lichtbestrahlter Haut.....	52
VI.	Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und Quaddelresorptionszeit bei ACTH- und Cortison-Therapie.....	53
VII.	Untersuchungen über die Hyaluronidasewirkung bei Ulcerationen der Haut.....	56
a.	Pyripherbehandlung des Ulcus cruris.....	57
b.	Behandlung von Ulcerationen der Haut mit Kinetin....	58
VIII.	Untersuchungen über das Verhalten der Serumeiweisskörper nach Anwendung von umstimmenden Mitteln und nach ACTH- und Cortisonbehandlung.....	59
1.	Serumlabilitätsreaktionen.....	59
2.	Elektrophoretische Untersuchungen.....	61
a.	Bestimmung des Grundwertes des Elektrophorese-diagramms.....	63
b.	Untersuchungsergebnisse nach Anwendung der Umstimmungsbehandlung.....	64
c.	Untersuchungsergebnisse nach Anwendung von Röntgenstrahlen.....	66
d.	Untersuchungsergebnisse nach Anwendung von ACTH und Cortison.....	70
IX.	Untersuchungen über das Verhalten des Wasserhaushaltes und des extrazellulären Flüssigkeitsraumes nach Anwendung umstimmender Mittel und nach ACTH-Behandlung.....	72
a.	Verhalten des Wasserhaushaltes auf die Hypophysinreaktion nach Anwendung von umstimmenden Mitteln....	75
b.	Verhalten des Wasserhaushaltes auf die Hypophysinreaktion nach Anwendung von ACTH.....	78
c.	Extrazellulärer Flüssigkeitsraum.....	80
d.	Untersuchungsergebnisse mit der Natriumrhodanidmethode.....	84
e.	Der extrazelluläre Flüssigkeitsraum nach Anwendung umstimmender Mittel.....	87
	Diskussion.....	90
	Zusammenfassung.....	103
	Schrifttum.....	106

Untersuchungen über Reizantworten der
Haut, Verhalten des Serumeiweisses und
des Wasserhaushaltes nach unspezifischen
Reizen (unspezifische Therapie).

Von R. Wernsdörfer

Die vorliegende Arbeit hat es sich zur Aufgabe gemacht, das bisher noch nicht untersuchte Verhalten der Haut, des Serumeiweisses und des Wasserhaushaltes nach Anwendung von unspezifischen Reizen im Verlauf der unspezifischen Therapie zu bearbeiten. Diese Behandlungsmethode kann bei Hautkrankheiten mit den befriedigendsten Erfolgen angewendet werden. Wir müssen auf sie immer wieder zurückgreifen, da häufig die entsprechenden lokalen oder spezifischen Mittel in der Dermatotherapie versagen. Sie stellt zudem bei vielen Hautkrankheiten das Mittel der Wahl dar. Der Wert der unspezifischen Therapie wurde empirisch durch Beobachtungen am Krankenbett gefunden, worüber zahlreiche Arbeiten berichten, die sich auch mit den theoretischen Grundlagen für die Erklärung dieser Resultate beschäftigen. Es wurde versucht, die vielen Möglichkeiten und wahrscheinlichen Veränderungen, die durch die Reaktion des Organismus auf die unspezifischen Reize eintreten, methodisch genau zu untersuchen. Im Schrifttum sind reiche Beiträge für dieses Problem geleistet worden. Unsere Kenntnisse sind jedoch bis heute in verschiedenen Richtungen noch lückenhaft und die vorliegende Arbeit versuchte, dabei neue Einblicke in den Wirkungsmechanismus der unspezifischen Therapie zu erhalten.

Unspezifische Therapie.

Eine Reihe von Bezeichnungen werden für die unspezifische Therapie verwendet: Kolloidtherapie, Schocktherapie, Heterovakzinetherapie, Proteinkörperbehandlung, Reizkörpertherapie. Wir belegen am besten diese Therapie mit dem, die unspezifischen Mittel sowohl, als auch deren Wesen umfassenden Namen: Umstimmungsbehandlung. WEICHARDT hat als vereinheitlichendes Prinzip den Begriff Plasmaaktivierung oder omnicelluläre Plasmaaktivierung für alle unspezifischen therapeutischen Massnahmen gewählt. Die Anregung, die Aktivierung durch Proteinkörper schliesst nicht irgendeine qualitative Funktionsänderung in sich. Bei unspezifischen Behandlungs-

massnahmen beansprucht der Organismus keine neue Art der Verteidigung. Er überwindet wahrscheinlich die Infektion oder Intoxikation durch keine anderen als die immer zu seiner Verfügung stehenden Mittel. Aber die Anregung bedeutet einen Zustrom, eine Häufung der Verteidigungskräfte aller Organe.

Zahlreiche Arbeiten und vor allem die grundlegenden Ausführungen von WEICHARDT, PETERSEN, KÖNIGER und HOFF haben sich mit den Problemen der Umstimmungsbehandlung beschäftigt. Es war das Bemühen vieler Autoren, der unspezifischen Therapie eine einheitliche theoretische Grundlage zu geben. Es gelang insbesondere HOFF nachzuweisen, dass der unspezifischen Therapie ein ganz bestimmter Reaktionsablauf innerhalb der vegetativen Regulationen zugrundeliegt. Dieser ist bei natürlichen fieberhaften Infektionen ebenso vorhanden, wie bei künstlichem Fieber durch künstliche Infektion oder durch Einspritzung fiebererregender Stoffe und auch bei den verschiedenen Methoden der unspezifischen Reizkörpertherapie mit Proteinkörpern, Blut, Schwefelpräparaten und zahlreichen anderen unspezifisch wirksamen Heilstoffen. Die unspezifische Therapie ist nicht auf die eigentlichen Infektionskrankheiten und auf die bakteriellen Entzündungen beschränkt. Kennzeichnend ist für die unspezifische Therapie eine Unterstützung der natürlichen Abwehrvorgänge des Organismus.

Wir können daher die Wirkung der Umstimmungsbehandlung als einen tiefgreifenden und gesetzmässigen Eingriff in zahlreiche der wichtigsten vegetativen Regulationsvorgänge des Organismus auffassen. So unterscheiden wir z.B., wie aus den Untersuchungen von HOFF hervorgeht, bei kurzdauerndem infektiösen Fieber eine Reihe von Veränderungen, die in zwei Phasen verlaufen. In der ersten Phase erkennen wir Schwankungen der vegetativen Regulationen, die das gemeinsame Kennzeichen eines Übergewichtes des Sympathicus tragen. Der Ablauf der Veränderungen der zweiten Phase dagegen bedeutet eine Verschiebung der Werte im Sinne einer vermehrten Wirksamkeit des parasympathischen Nervensystems.

Die Reaktionen des Organismus nach Anwendung eines unspezifischen Mittels wechseln mit der angewandten Substanz, der Art ihrer Verabreichung, ihrer Absorption und ihrer Dosierung. Sie wechseln ebenso mit dem Typus der Krankheit, um die es sich handelt, mit der Zahl früherer Injektionen, mit dem Zustand des Kranken zur Zeit der Injektion und anderen individuellen Erscheinungen. Die verschiedenartigen Veränderungen des Organismus nach unspezifischer Therapie fasst PETERSEN und WEICHARDT unter dem Begriff: Unspezifische Reaktion zusammen.

Unspezifische Reaktion.

Die Allgemeinreaktion des Organismus, um die es sich bei der unspezifischen Reaktion handelt, wird durch den tiefgreifenden Einfluss der unspezifischen Massnahmen auf dessen lebenswichtige Vorgänge bei richtiger Wahl und Dosierung des Mittels verstärkt oder auch erst künstlich hervorgerufen. Dabei beobachtet man auch örtliche Reaktionen, die man als "Herdreaktion" der unspezifischen Reaktion auffasst. Die örtlichen Abwehrreaktionen der Entzündung können durch die unspezifischen Behandlungsmassnahmen gesteigert werden und so eine Herdreaktion erzeugen. Untersuchungen von LUTHLEN, STARKENSTEIN, SCHITTENHELM lassen den diphasischen Charakter der Herdreaktion erkennen. Bei Prozessen, die äusserlich am Körper beobachtet werden können, besonders bei der heftigen Aktivierung chronischer Entzündungsvorgänge, zeigt sich eine dualistische Natur der Herdreaktion: Zuerst wird eine negative Phase in Form einer verstärkten Gewebsveränderung durchlaufen; daran schliesst sich eine positive Phase der Abnahme der Entzündung an, die den Zustand vor der Injektion wiederherstellt oder ihn meist im positiven Sinn überschreitet. In diesem Dualismus liegt wohl die Wichtigkeit der Herdreaktion für den bekannten Erfolg der Therapie mit unspezifischen Mitteln.

Unter den Veränderungen des Organismus im Verlauf der unspezifischen Reaktion ist die erste Erscheinung, die dem Kranken nach der Injektion eines unspezifischen Mittels auffällt, gewöhnlich ein Schüttelfrost. Bei intramuskulärer Milchinjektion zum Beispiel fängt der Schüttelfrost innerhalb 2-3 Std an. Der Grad der Reaktion wechselt von einem geringen Zucken der Bein- und Armmuskeln bis zu einem Schüttel- oder Fieberfrost.

Die Temperaturreaktion des Patienten variiert sehr nach dem angewendeten Mittel, dessen Art und Dosierung neben individuellen Unterschieden ausschlaggebend ist. Diese Unterschiede sind auch durch die Dauer und Art der Krankheit, der vorhergegangenen Temperatur und den vorausgegangenen Injektionen bedingt. Mit Abnahme des Schüttelfrostes fängt in der Regel die Temperatur des Patienten an zu steigen, zeigt ihre grösste Zunahme innerhalb mehrerer Stunden nach der Einspritzung und fällt nach 24 Std zur Norm ab. Bei intramuskulären Milchinjektionen zum Beispiel kann der Höhepunkt der Temperatur nicht vor 6-8 Std nach der Anwendung erreicht werden. SCHMIDT hat die Reaktionen nach Milcheinspritzungen in 5 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthält die Fälle, die mit 37 Grad oder darunter und, entsprechend abgestuft, die letzte Gruppe zeigt die Fälle, die mit 40-41 Grad reagieren. SCHITTENHELM fasst diese Vorgänge als Eigenheiten der Konstitution und als Ausdruck der Reaktionsfähigkeit des Körpers auf exogene und endogene Reize auf. Eine Konstitutionsstörung äussert sich daher in einer veränderten Reaktionsfähigkeit der Gewebe auf Reize. BORCHARDT unterscheidet hinsichtlich ihrer Reaktionsfähigkeit zwei Gruppen,

nämlich einen Status irritabilis, der gesteigert reagiert, und einen Status asthenicus, dem die Reizbarkeit mangelt. HOFF betont dass die Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Organismen ein grundlegender Faktor der unspezifischen Therapie ist und die Wirkung der gleichen Heilmittel je nach der Reaktionslage des Organismus verschieden ausfallen wird. Man darf wohl, wie aus den Untersuchungen von SIEDEK und WENGER hervorgeht, die vegetative Ausgangslage des Körpers für die Reaktionsfolge auf einen Reizstoss verantwortlich machen.

Entsprechend der Temperaturreaktion ist der Puls meistens ohne Unterschied erhöht. Mit Einsetzen des Schwitzens bringt die Erweiterung der peripheren Gefässe ihn wieder fast bis auf die Zahl zurück, die vor der Injektion vorhanden war. In der Regel ist die Qualität des Pulses nicht verändert. Cyanose wurde fast nie beobachtet.

SCULLY verfolgte systematisch den Blutdruck nach Injektionen von umstimmenden Mitteln und konnte mit anderen Untersuchern eine geringe Zunahme während des Schüttelfrostes nachweisen. Wenn nach Überwindung des Schüttelfrostes der Schweissausbruch einsetzte, zeigte der Blutdruck eine Erniedrigung um 20-25 mm und kehrte innerhalb von 24 Std zu normalem Druck zurück.

Kurz nach Abnahme des Schüttelfrostes wurde wiederholt übermässige Schweissekretion beobachtet mit Übelkeit und Erbrechen und der gesamte Magen- und Darmtraktus liess dabei erhöhte Peristaltik erkennen.

GOW berichtete, dass die Milz sofort nach der Injektion von umstimmenden Mitteln fühlbar war. LUX stellte nach unspezifischen Reizen verstärkte Menstruation fest.

WEICHARDT fand als Reaktion auf die unspezifische Therapie nervöse Reizbarkeit, die sich während eines kurzen Zeitraums nach der Injektion in einer Zunahme von Schmerzen und allgemeine übermässige Aufgeregtheit klinisch bemerkbar machte, jedoch alsbald von einer herabgesetzten Schmerzempfindlichkeit und Schläfrigkeit (Euphorie) abgelöst wurde. Der Autor betrachtet diese Erscheinungen als ein Merkmal wohlgegener Aktivierung, das heisst einer Leistungssteigerung des Gesamtorganismus.

Wir haben Lippenherpes wiederholt nach Anwendung von Pyrifer und Milchinjektionen festgestellt und auch im Schrifttum wurde wiederholt über solche Eruptionen berichtet, während Urticaria oder andere sichtbare Hautveränderungen nur sehr selten zur Beobachtung gelangten.

Kopfschmerzen im Stirnbereich sind eine regelmässige Erscheinung nach Pyriferinjektionen; sie wurden dagegen nach Milch und anderen unspezifischen Mitteln von uns seltener beobachtet. Bei Krankheiten, die mit einer deutlichen Intoxikation verbunden sind, kann die intravenöse Injektion von unspezifischen Mitteln bisweilen eine beträchtliche Verstärkung der Krankheitszeichen hervorrufen und auch manchmal ein Delirium erzeugen, das jedoch mit dem Abklingen der febrilen Reaktion wieder verschwindet.

Bezüglich der Drüsentätigkeit stellten DÖLKEN u.a. vermehrte Speichel-, Magensaft-, Pankreas- und Tränensekretion, vermehrten Gallenfluss und vermehrte Lymphbildung nach unspezifischen Massnahmen fest. Andere Autoren konnten jedoch diese leistungssteigernde Wirkung auf die Drüsentätigkeit nicht nachweisen.

ODDGREN beobachtete wiederholt eine Gewichtszunahme bei Kranken nach intramuskulären Milcheinspritzungen und fasst diese als Veränderungen im Wassergleichgewicht der Gewebe, ohne wirkliche Zunahme in der Gewebesubstanz, auf.

RIEDEL hat auf die Tatsache aufmerksam gemacht, dass unspezifische Mittel häufig eine deutliche Diurese bewirken. Nach SCHITTENHELM ist die Diurese in Beziehung zu der nachgewiesenen lymphagogen Wirkung dieser Mittel zu setzen.

Eine lymphagoge Wirkung, die von der Art und Dosierung des Mittels abhängig ist, scheint vielen unspezifischen Mitteln eigen zu sein und äussert sich in einer für kurze Zeit erhöhten Durchlässigkeit der Capillargefässe, der später eine Verminderung der Durchlässigkeit folgt. SCHITTENHELM erklärt die Heilwirkung des erhöhten Lymphstromflusses, die lymphagoge Wirkung der Proteininjektion, durch Einströmen von Antikörpern des Blutes in die Lymphräume, die dort Mikroorganismen an sich reissen und zerstören sollen.

Das Verhalten der Leukocyten nach Injektionen von unspezifischen Mitteln wurde von zahlreichen Autoren studiert. Dabei wies man zunächst eine Leukopenie, die nicht nur von der Grösse der Dosis, sondern auch von der Eigenschaft des Agens abhängt, nach. Dem Stadium der Leukopenie folgt alsbald Leukocytose, die einige Tage bestehen bleibt. Nach Injektionen von Typhusvakzine zum Beispiel beobachtete SCULLY zunächst eine Verringerung der Leukocytenzahl bis auf 5000 und danach Leukocytose, die häufig 30000 erreichte. WEICHARDT weist darauf hin, dass die Leukocytenreaktion eines der vielen Merkmale ist, an denen Leistungssteigerung oder -minderung bei Proteinkörperbehandlung gemessen werden kann. Die beobachtete, der Injektion unmittelbar folgende Leukopenie, erklärt man sich durch Anhäufung der Leukocyten in den inneren Organen und die nach der Leukopenie auftretende Leukocytose als eine reaktive Erscheinung, die wohl durch die Reizung des Knochenmarks bedingt ist. Während des Höhepunkts der unspezifischen Reaktion wurde noch eine erhöhte Phagocytose der Leukocyten beschrieben.

Bezüglich der Erythrocyten beziehungsweise des Plasmas und Serums konnten lange Zeit keine sicheren Ergebnisse gewonnen werden, die darauf hindeuten, dass sich Veränderungen durch die unspezifischen Reize einstellen. SCHITTENHELM, WEICHARDT und GRIESHAMMER beobachteten erythropoetische Reizung auf verschiedene Bakterieneinspritzungen. Auf die Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und des Serumeiweisses werden wir unten noch hinweisen. In einer Studie über Veränderungen der Serum- und Lymphenzyme bei Patienten nach unspezifischer Therapie, erhielt PETERSEN keine verwertbaren Ergebnisse.

Bei intravenös mit Vakzinen behandelten Kranken wurden von PETERSEN Schwankungen im Antifermenttiter nachgewiesen. FLECHSEDER konnte bei seinen Versuchen Agglutininvermehrung feststellen. Einer Reihe anderer Autoren gelang es jedoch nicht diese Erfahrungen zu bestätigen. Es wurde in diesem Zusammenhang betont, dass eine Erhöhung des spezifischen Antikörpertiters durch unspezifische -therapeutische Massnahmen nur dann zu erzielen ist, wenn spezifische Antikörper schon vorhanden sind. Umstimmende Massnahmen sind somit als Leistungssteigerung bereits vorhandener spezifischer Zelleistungen durch optimal dosierte unspezifische Reize zu kennzeichnen. Hierin ist ein wesentliches Moment der besonderen Heilwirkung dieser Methode, vor allem bei chronischen Infektionen und in der Rekonvaleszenz, begründet; dabei werden sich bereits spezifische Antikörper vorfinden, die durch die unspezifische Behandlung vermehrt werden.

Eine Reihe von Autoren sprechen der Umstimmung des vegetativen Nervensystems bei der unspezifischen Therapie den entscheidenden

den Anteil am Erfolg zu und nehmen eine Beeinflussung vegetativer Regulationen durch unspezifische Massnahmen als sicher an. Die Versuche von GOTTLIEB, FREUND, STORM VAN LEEUWEN zeigten, dass die Adrenalinempfindlichkeit durch Aderlass und Caseosaninjektion gesteigert wurde, was für eine Erhöhung der Sympathicuswirkung spricht. Aber auch die Wirkung des Pilokarpins, eines Giftes, das am parasympathischen System angreift, wurde nach Injektion von Eiweiss gesteigert und die Autoren deuten diese Beobachtungen als Umstimmung der Erregbarkeit der Endapparate des autonomen Nervensystems durch Produkte des Zellzerfalls. Nach HOFF weist die unspezifische Reaktion des vegetativen Nervensystems zwei gesetzmässige Phasen auf: 1. Eine Phase der Sympathicotonie = Fieber, Fieberhöhe, Leukocytenanstieg mit myeloischer Tendenz, Abfall der Alkalireserve (Acidose), Anstieg des Gesamtstoffwechsels, vermehrter Eiweisszerfall, Anstieg des Blutzuckers, Abfall des Blutcholesterins; diese erste Phase zeigt Schwankungen in den vegetativen Regulationen, die das gemeinsame Kennzeichen des Übergewichtes des Sympathicus aufweisen. Steigerung der Körperwärme bewirkt eine Steigerung des Erregungszustandes im Sympathicus (TOENIENSEN). - 2. Eine Phase der Parasympathicotonie = Fieberabfall, Leukocytenabfall mit lymphatischer Tendenz, Anstieg der Alkalireserve, Abfall des Gesamtstoffwechsels, geringerer Eiweisszerfall, Abfall des Blutzuckers, Anstieg des Blutcholesterins. Diese zweite Phase zeigt Veränderungen, die alle eine Verschiebung der Werte in Richtung eines Überwiegens des parasympathischen Nervensystems darstellen. Der Verlauf der unspezifischen Reaktion beginnt also mit einem Übergewicht des Sympathicus und klingt mit einem Übergewicht des Parasympathicus aus.

Über die Beurteilung der Tonuslage des vegetativen Nervensystems berichten kürzlich mitgeteilte Stoffwechseluntersuchungen bei Reizkörperbehandlung von LEONHARTSBERGER, der hierzu die Bestimmung der Eisenwerte im Serum, des Serumcholesterinspiegels, der Cholinesterase des Serums und der Alkalireserve verwendete und auf vergleichbare Werte nach ACTH-Cortisonbehandlung hinwies. Verf. nimmt an, dass wohl übereinstimmende Wirkungseffekte bei Reizkörpertherapie und ACTH-Behandlung bestehen, die als Stressor die Reaktionslage des Organismus verändern. Weitere Untersuchungen des Autors zeigten unter der Wirkung der Reizkörperbehandlung eine Beeinflussung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und im Elektrophoresediagramm Abnahme der Albumine und Ansteigen der Alpha- und Gammaglobuline. Schon früher wurde von W. und H. LÖHR nach Reizkörperbehandlung eine erhöhte Senkung festgestellt, die, wie STARLINGER annahm, infolge einer Verschiebung der Bluteiweisskörper nach der grobdispersen Seite, einer refraktometrisch messbaren Erhöhung der Fibrinquote und ferner durch eine Zunahme der Globuline des Plasmas zustandekommt. LEONHARTSBERGER fand weiterhin während der Reizkörperbehandlung mit Veränderung der Serumlabilitätsproben parallel gehende Änderung der Eiweisskörper. Um einen Einblick in die Beeinflussung der Bildung von Antikörpern während der Umstimmungsbehandlung zu erhalten, untersuchte der Autor den Verlauf der Hämagglutination und vermutet als Auswirkung der Therapie eine Verhinderung der Antikörperbildung und vielleicht auch Antikörperbindung und damit Ausbleiben der Antigen-Antikörperreaktion.

Hier sei gestattet, auf neue Untersuchungsergebnisse über die Heilfieberbehandlung als Umstimmungstherapie durch parenterale Einverleibung von abgetöteten Keimen nichtpathogener Bakterien

hinzuweisen. Mit Pyrifer können wir zum Beispiel eine dosierbare Heilfieberbehandlung durchführen. Dem Pyrifer liegt der Gedanke zugrunde, gegenüber dem natürlichen Infektionsfieber nur die pyrogene Wirkung, nicht aber die Toxinwirkung der Bakterienstoffe zur Geltung kommen zu lassen. Neue Gesichtspunkte für den Wirkungsmechanismus der bakteriellen Pyrogene verdanken wir WESTPHAL, der als pyrogenen Stoff Lipopolysaccharide isolierte und für die Fieberreaktion verantwortlich erkannte. Auch BERGMANN u. Mitarb. berichteten von Untersuchungen über den Einfluss bakterieller Pyrogene (Lipopolysaccharide) auf die Phagocytoseaktivität der Granulocyten und auf die elektrische Oberflächenladung menschlicher Blutzellen in vivo. Von der Wirkungsweise dieser bakteriellen Reizstoffe weiss man lediglich, dass sie nicht direkt wirksam werden, sondern dass sie aus besonderen Geweben oder aus der Blut- oder Gewebsflüssigkeit körpereigene Stoffe freisetzen, die ihrerseits die verschiedenen Reaktionen auslösen. Die beim Menschen optimal wirksame Dosis beträgt nur 0,5 Lipopolysaccharid. Vermutlich wird es sich um Wirkungen handeln, die mit grosser Wahrscheinlichkeit der unspezifischen Reaktion zuzurechnen sind.

LEONHARTSBERGER gibt, den heutigen Stand unserer Kenntnisse über das Wesen der unspezifischen Therapie zusammenfassend, an, dass eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems (ergotrope Phase), die eine Zunahme der Capillarpermeabilität, der Gefässspasmen, Verminderung der Alkalireserve, entsprechende Stoffwechseländerungen, Anregung der Nebennierenaktivität auslöst und ein daran sich anschliessender Übergang in die parasympathische Phase (trophotrope Phase), in den Mittelpunkt dieses Problems gestellt werden muss. Der Autor kommt auf Grund seiner oben angegebenen Untersuchungsergebnisse zu folgendem Urteil: "Die Umstimmung, jenes ominöse Geschehen, ist letzten Endes auf 2 wesentliche Faktoren zurückzuführen, nämlich 1.) Beschleunigung der Durchblutung durch Hebung des neurovegetativen Tonus und Aktivierung des hormonellen Systems, 2.) Blockierung der Antikörperbildung und Antikörperbindung."

In unserer Literaturübersicht über die unspezifische Reaktion, bewiesen die verschiedenen Einzeluntersuchungen letzten Endes immer wieder die Steigerung von Lebensvorgängen des Körpers durch die Umstimmungsbehandlung. Diese Tatsache würde auch die oft beobachtete Erscheinung erklären, dass verschiedene umstimmende Mittel bei der gleichen Krankheit den gleichartigen Erfolg haben. Wir sahen auch, dass man sich über die Wirkungen im einzelnen auf Grund vorliegender Untersuchungen zwar gute Vorstellungen machen kann, dass aber doch noch viele Unklarheiten bestehen bleiben. Wahrscheinlich ist auch die Wirkung der sogenannten "spezifischen Verfahren", wie Vakzineinspritzungen, zum Teil eine unspezifische durch das körperfremde Eiweiss und das dabei auftretende Fieber. Man geht nicht fehl sich der Meinung von SCHÖNFELD anzuschliessen, der annimmt, dass es sich bei der unspezifischen Therapie wohl um eine Wirkung auf Knochenmark, Drüsen mit innerer Sekretion, reticuloendotheliales System, also um eine Steigerung

der natürlichen Schutzkräfte des Körpers handelt. Einzelne Untersuchungsergebnisse wiesen auf Beziehungen zwischen der unspezifischen Reaktion und dem Hypophysen-Nebennierenrinden-System, die wir im anschliessenden Kapitel näher erörtern wollen, hin.

Unspezifische Reaktion und Hypophysen-Nebennierenrinden-System.

Unsere Untersuchungen, über die wir unten berichten, wurden durch die neuen Arbeiten über das Stressgeschehen alsbald dahin geleitet, die nach unserer Meinung bestehende weitgehende Parallelen dieser neuen Untersuchungen von SELYE mit unseren Erfahrungen bei der Umstimmungsbehandlung zu ziehen. Inzwischen liegen schon eine Reihe von Arbeiten vor, aus denen zu entnehmen ist, dass dem unspezifischen Abwehrvorgang HOPPS wohl die Wirkstoffe ACTH und Cortison zugrundeliegen. Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System (HNS) ist, wie SELYE in einem Überblick über den Stressbegriff und das allgemeine Adaptionssyndrom darlegt, für den Organismus zur Erhaltung des biologischen Gleichgewichts von grösster Bedeutung. Jeder Organismus reagiert auf die verschiedenartigsten Reize, die ihn treffen (Infektion, Intoxikation, Trauma, nervöse Störungen, Hitze, Kälte, Erschöpfung, Röntgenbestrahlung, seelische und körperliche Erregung u.a.) meist in gleichbleibender Weise. Allen Reizen ist gemeinsam, dass sie den Körper in den sogenannten Stresszustand versetzen. Der Organismus spricht also auf sehr verschiedenartige Belastungen in völlig unspezifischer Weise mit einer immer gleichartigen Reaktion, die SELYE als Adaptionssyndrom bezeichnet, an. Hierbei sind zahlreiche einzelne Reaktionen zu einer "general manifestation" zusammengefasst. Der gesamte Vorgang hat den Sinn einer Widerstandsteigerung des Organismus. Der Körper bedient sich des HNS, um diesen Stresszustand herbeizuführen. ACTH, das adrenocorticotrope Hypophysenvorderlappenhormon (LI und SAYERS) stimuliert die Nebennierenrinde, die mit der Ausschüttung von Hormonen reagiert. Dies geschieht in Form einer echten Hormonbildung und es handelt sich dabei nicht um die Entleerung von Hormondepots, denn die Wirkung der Hormone, die durch den ACTH-Reiz sezerniert werden, ist, wie HECHT betont, von der der üblichen Extrakte verschieden. LAMMERS, der das neueste ACTH-Schrifttum überblickt, gibt an, dass die Wirkung von ACTH nicht nur zur Sekretion von Cortison, sondern

auch noch anderer Nebennierenrindenhormone führt. Eine funktionsfähige Nebenniere ist natürlich die Voraussetzung für den Eintritt dieser Wirkung. Die physiologische Wirkung des ACTH und des Cortison entsprechen sich weitgehend. Von der Dauer und Intensität der Einwirkung und von dem konstitutionell bedingten Reaktionsvermögen (Adaptionsfähigkeit) des Körpers, hängen die verschiedenen Phasen des Stress ab: Wenn die Adaption noch nicht erreicht ist, spricht man von der Alarmreaktion. Bei optimaler Adaption liegt die Widerstandsphase vor. Erschöpfungsphase bedeutet, dass die Adaption nicht mehr möglich ist.

Diese neuen Erkenntnisse ergeben im Rahmen der unspezifischen Therapie die Notwendigkeit, die Reizkörpertherapie unter einem neuen Gesichtspunkt zu betrachten. Die Applikation eines Reizkörpers versetzt den Organismus zweifellos in den Stresszustand. Man ist, wie LAUDA betont, berechtigt anzunehmen, dass zum Beispiel die Fiebertherapie als Stress auch eine Cortisontherapie sein kann. Die bisher rein empirisch aufgestellten Regeln der Umstimmungsbehandlung würden damit objektive Unterlagen erhalten. BLUMENCRON erbrachte in experimentellen Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Reizkörpertherapie den Nachweis, dass diese als Stress in das biologische Geschehen des Organismus im Sinne der SELYE'schen Theorie eingreift. Verf. sah als eigentliche kurative Phase der Reizkörpertherapie die Gegenchockphase der durch den Reiz ausgelösten Alarmreaktion an. Das Ziel der Umstimmungsbehandlung muss demnach sein, diese Phase sinnvoll und willkürlich zu steuern. Weiteren Untersuchungen über den Verlauf einer willkürlichen Gegenchockphase unter verschiedenen biologischen Bedingungen muss, wie Verf. meint, vorbehalten bleiben, objektive Grundlagen für die rein empirisch aufgestellten Regeln der Umstimmungsbehandlung zu schaffen. In diesem Sinne ist auch eine Mitteilung von VONKENNEL aufzufassen, der sich um die Grundlagen für die Interpretierung der Reizkörpertherapie müht. Das adrenocorticotrope Hypophysenvorderlappenhormon und die Nebennierensteroiden sind, worauf MCCRISTAL hinweist, in enge Beziehung zum unspezifischen Krankheitsgeschehen zu setzen. In diesem Zusammenhang sind folgende Mitteilungen aus dem Schrifttum zu beachten:

Untersuchungen von LEONHARTSBERGER zeigten im Verlauf der Reizkörperbehandlung mit Goldtherapie eine relative und absolute

Vermehrung der vorwiegend aus der Nebenniere stammenden Steroide bei der fraktionierten Hormonbestimmung der 17-Ketosteroide im Harn. SVARTZ berichtete ebenfalls nach Milch- und Vakzineinspritzungen eine Reaktion der 17-Ketosteroidausscheidung, die bei Wiederholung der Injektionen immer schwächer wurde. PFEFFER und STAUDINGER fanden nach Umstimmungsbehandlung mit Pyrufer erhöhte 11-Oxycorticoidausscheidung, die sie als Ausdruck einer erhöhten Nebennierentätigkeit infolge Stresseinwirkung auffassen. Verff. stellten weiterhin ein Absinken der eosinophilen Zellen fest, das sie als eine Aktivierung sämtlicher Nebennierenrindenhormone deuten. GELFAND nimmt als erwiesen an, dass Cortison bis zu einem gewissen Grade die Vereinigung von Antigen und Antikörpern, sowie den Aufbau des Histamins verhindert und den Histaminabbau beschleunigt. MEIER und GROSS erblicken die Wirkung der Hormone in einer Änderung des Substrates, an dem sich die allergische Reaktion kundgibt. BERDEL und WIEDMANN beobachteten, dass Granulocyten eines tuberkulinallergischen Organismus nach Zusatz von Tuberkulin *in vitro* einer spezifischen Cytolyse unterliegen und konnten bei einer bestimmten Versuchsanordnung eine vollständige Hemmung des cytolytischen Effektes durch ACTH und Cortison nachweisen.

STUDER möchte die Beeinflussung mancher Krankheiten durch Cortison nicht lediglich als Ausdruck einer allgemeinen Umstimmung auffassen, sondern auch eine direkte Wirkung des Hormons auf ein bestimmtes Gewebe annehmen. Er führte experimentell den Nachweis differenter Angriffsorte bezüglich des noch weitgehend ungeklärten Wirkungsmechanismus von Cortison, indem er die Wirkung von 17-Oxy-11-dehydrocorticosteron (Kendalls Compound E = Cortison) an der Ratte, zum Teil am Meerschweinchen und an der Maus auf histogenetisch verschiedenes, ruhendes und proliferierendes Gewebe mit besonderer Berücksichtigung der Mitoseaktivität untersuchte.

Die physiologischen, pharmakologischen und therapeutischen Effekte von ACTH und Cortison müssen unter dem Eindruck der SELYE'schen Theorie vom allgemeinen Adaptionssyndrom betrachtet werden. Das vom Hypophysenvorderlappen produzierte ACTH aktiviert die Nebennierenrinde und führt zur adrenocorticalen Reaktion. Als Folge der Ausschüttung von Nebennierenhormonen beobachtet man im Blut Abnahme der Lymphocyten, Sturz der Eosinophilen, im Urin Zunahme der Uratausscheidung bei Absinken oder Gleichbleiben der Kreatinausschüttung. DALTON und SELYE bezeichnen die Bluteosinophilie als eine der konstantesten und ausgeprägtesten Wirkungen der Vermehrung der zirkulierenden 11-Oxycorticoide. THORN hat daraus einen zur Zeit wohl am meisten angewandten Test auf die normale Funktion der Nebennierenrinde entwickelt. In diesem Zusammenhang sei angeführt, dass GROSS und SCHMIDT einen nur relativen Antagonismus zwischen Bluteosinophilen und zirkulierenden Corticoiden nachwiesen, denn genügende eosinotaktische Reize (Infektion mit Ascariden) können die Corticoidwirkung hinsichtlich der Bluteosinophilen verhindern beziehungsweise durchbrechen. Weiterhin konnten Verff. mit anderen Untersuchern beobachten, dass die Eosinophilen keineswegs ubiquitär durch kreisende Corticoide oder von ihnen vermittelte Substanzen zerstört werden. Die Knochenmarkseosinophilen zum Beispiel nehmen unter ACTH oder Cortison eher leicht zu oder wenigstens nicht, wie die Bluteosinophilen, ab.

Die biologischen Manifestationen einer gesteigerten Funktion der Nebennierenrinde lassen sich modellmässig durch Injektion von

CTH auslösen. Obwohl die biologischen Auswirkungen der gesteuerten Nebennierenrindenaktivität recht gut bekannt sind, besteht hinsichtlich der in der Nebennierenrinde gebildeten Hormone noch manche Unklarheit. Nach SELYE müssen verschiedene Gruppen von Steroiden der Nebennierenrinde mit verschiedener biologischer Bedeutung existieren: Mineralocorticoide (MC), die zur Hypertension und entzündlicher Reaktion führen. Glucocorticoide (GC) enthalten entzündungswidrige Substanzen und führen zu charakteristischen Blutbildveränderungen; sie werden deshalb auch antiphlogistische (AC) genannt, während die MC wegen ihrer entzündungsfördernden Wirkung auch als phlogistische Corticoide bezeichnet werden. Ausser dem ACTH wird vom Hypophysenvorderlappen ein somatotropes Hormon produziert (STH), das die phlogistische Wirkung verstärkt, die Sensibilität gegenüber Infektion herabgesetzt und zu einer Senkung des Stoffwechsels führt. Bei Versagen der sogenannten Adaptionsfähigkeit des Körpers, kommt es zum Auftreten der Adaptionskrankheiten. Der Weg, den der Reiz zur Hypophyse nimmt, ist unbekannt, möglicherweise gibt es mehrere; es wird angenommen, dass Adrenalin oder histaminähnliche Substanzen den Hypophysenvorderlappen stimulieren. Wegen der auftretenden antagonistischen Wirkungen haben sich ein grosser Teil der Hoffnungen, die auf die ACTH-Therapie gesetzt wurden, nicht erfüllt.

Man kann sagen, dass ein Zuviel oder ein Zuwenig an Adaptionshormonen notwendigerweise die entsprechenden Adaptionskrankheiten erzeugt und dass das Adaptionssyndrom in der Klinik eine wichtige Rolle im Ablauf und im Endergebnis von verschiedenen Krankheiten spielt. In vielen Einzeluntersuchungen wurden die sich ergebenden Einflüsse auf den Stoffwechsel usw. festgestellt; am sinnvollsten sind die Beeinflussungen des Wasser- und Salzaushaltes. Fast sämtliche Hormone, viele Fermente und Vitamine passen sich den Auswirkungen eines Stress beziehungsweise einer darauffolgenden Adaption an und fast alle Drüsen innerer Sekretion können hierbei je nach dem Stressor beteiligt sein. Das System der Drüsen mit innerer Sekretion besitzt jedenfalls eine überragende Stellung in dem Auffangen und in der Regulation eines hereinbrechenden Stress. Der Organismus kann wohl durch fein abgewogene kompensatorische Reaktionen die Antwort auf diese Hormonausschüttung abstimmen; wir dagegen sind noch nicht in der Lage mit adaptiven Hormonen wirksam und ohne Überdosierungserscheinungen hervorzurufen, die Allgemeinkrankheiten zu behandeln. Ohne dass wir heute bereits die mannigfachen inkretorischen Störungen in ihren Zusammenhängen übersehen, greifen wir in dieses komplizierte Geschehen therapeutisch mit den adaptiven Hormonen ACTH und Cortison ein. Nach anfänglichem Optimismus haben wir gelernt, die klinische Indikation und Anwendbarkeit dieser Hormone genau zu würdigen und vor allem Nebenerscheinungen zu vermeiden. Über die therapeutischen Erfolge mit ACTH und Cortison bei Dermatosen werden wir unten noch berichten.

In einem Literaturüberblick, vor allem über das neueste amerikanische Schrifttum, stellt LAMMERS die physiologischen Grundlagen der Anwendung von ACTH und Cortison zusammen und berichtet über folgende physiologische Wirkungen: Hinsichtlich des Kohlehydratstoffwechsels lassen sich ACTH und Cortison als Antagonisten des Insulins (BENNET) auffassen (diabetogene Wirkung, "Steroiddiabetes"). Die Wirkung auf den Eiweissstoffwechsel bietet sich als Intensivierung des Proteinstoffwechsels dar und hohe

Dosen von ACTH oder Cortison können den Eiweisstoffwechsel soweit hemmen, dass das somatische Wachstum sistiert (Verhütung durch Erhöhung der Nahrungskalorien, Zufuhr von Aminosäuren oder Kaliumsalzen). Durch ACTH oder Cortison kann sich das Verhältnis Albumin zu Globulin, wenn es durch krankhafte Prozesse verschoben war, normalisieren und eine Verringerung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit eintreten (ENGEL, HENI, PEARSON, WHITNEY). Kleine Dosen von ACTH beziehungsweise Cortison führen im Rahmen des Mineral-Wasserhaushaltes zu Kochsalz- und Wasserretention (Ödeme). Die Regelung der Kochsalzzufuhr jedoch verleiht dem Cortison einen diuretischen Effekt, da es in diesem Fall ungefähr wie ein Antagonist des antidiuretischen und kochsalzausscheidenden Hypophysenhinterlappenhormons (Hypophysin) wirkt (LLOYD). Hohe Gaben von ACTH oder Cortison können zu hypokaliämischen und hypochlorämischen Alkalosen und Absinken des Phosphatspiegels im Blut als Folge erhöhter Ausscheidung führen. Hinsichtlich des Fettstoffwechsels liegen Untersuchungen vor, die beim Menschen ein Ansteigen der Ketonkörper und des Gesamtcholesterins erkennen lassen (KINSELL). Die Wirkung des ACTH und Cortison auf blutbildende Organe und Blut, die wir schon oben erwähnten, kennt man im Knochenmark als Zunahme der Lymphocyten und reiferen Granulocyten, dagegen im peripheren Blut als Verminderung der Lymphocyten und Eosinophilen, die zum Thorntest für die Leistungsfähigkeit der Nebennierenrinde ausgebaut wurde; die Zahl der Erythrocyten, Reticulocyten, Thrombocyten, neutrophilen Leukocyten und das Hämoglobin steigen an (SCHOEN). Eine Übersicht über die Wirkungen dieser beiden Hormone auf die Hämatopoese, mit Einbeziehung des neuesten Schrifttums, liegt von WAGNER und STEPANTSCHITZ vor. TISCHENDORF berichtet ebenfalls darüber und weist auf die Behandlung bestimmter Mangelzustände peripherer Blutzellen mit ACTH hin. Die ACTH-Wirkung zeigt sich weiterhin in Form von Hemmung bestimmter Enzymsysteme, wie Hyaluronidase, Cholesterinase, Phosphatase, sowie Antihistamineffekt. Hinzuweisen wäre noch auf die Hemmung lytischer Reaktionen einzelner Bakterien (Streptokinasen und Streptolysine) durch ACTH. Schliesslich muss noch die Wirkung von ACTH und Cortison auf Psyche und Psychomotorik erwähnt werden.

Eine Reihe von unerwünschten Reaktionen bei der ACTH-Cortisonbehandlung verhindern bis jetzt ein Einsetzen der Mittels in seiner vollen Wirksamkeit. Die Zufuhr von ACTH oder Cortison hemmt die Sekretion sämtlicher glandotropen Hypophysenvorderlappenhormone, ein Vorgang, den SELYE als "shift"-Phänomen bezeichnet hat und der eine starke Dosenabhängigkeit zeigt. Zum Problem der Nebenwirkungen der ACTH-Cortison-Therapie wurde viel berichtet; vor kurzem brachte LAMMERS einen Überblick über die unerwünschten Begleiterscheinungen dieser Therapie und auch VONKENNEL, SULZBERGER u.a. berichten darüber in einer Rundfrage.

Viele Berichte liegen auch über die Wirkung auf bestimmte Krankheiten und über Behandlungserfolge vor. WEISSBECKER weist auf die überraschenden Erfolge dieser Therapie in der Dermatologie hin; mit günstigen Behandlungsergebnissen kann sie angewendet werden bei Erythematodes, Arthropathia psoriatica, exfoliativer Dermatitis, Hauterscheinungen bei Leukämie und Lymphogranulomatose, Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Urticaria und Sar-

oid BOECK. ARNOLD machte den Versuch einer neuen Klassifizierung von Hautkrankheiten und zählt zur Gruppe der von ihm bezeichneten "Stress"-Dermatosen folgende Hautkrankheiten: Psoriasis vulgaris, Parapsoriasis, Lichen chronicus Vidal, seborrhoische Dermatitis, Dermatitis herpetiformis Duhring, Pemphigus vulgaris, Hydroa aestivale, Dysidrosis, Moniliasis, Alopecia areata, exfoliative Dermatitis, Arzneimittlexanthem, Erythema exsudativum multiforme, Erythematodes, Periarteriitis nodosa, Dermatomyositis, Sklerodermie, Vitiligo, Lichen ruber planus und die Dermatomykosen der Handteller und Fusssohlen. Der Autor gruppiert diese genannten Dermatosen ein unter dem Gesichtspunkt einer allen gemeinsamen, fundamentalen Störung im Hypophysen-Nebennierenrindensystem. SULZBERGER, SAUER, BAER und MILBERG, die ebenfalls über Behandlungserfolge berichten, schildern auch die Wirkung von ACTH und Cortison auf physiologische Funktionen der Haut. Sie fanden als Nebenerscheinungen dieser Therapie in 50 % der Fälle lokale oder allgemeine Pigmentverstärkung. Während und nach der Behandlung mit ACTH wurden von Verff. verschiedene physiologische Funktionen der Haut getestet. Sie fanden eine Verkürzung der Kochsalzquaddelresorptionszeit während und nach der Behandlung, erhöhte Hauttemperatur während der Behandlung, eine häufiger verstärkte als verminderte Transpiration und eine beschleunigte Blutbewegung in den Capillaren. Läppchen- und Intracutanproben wurden von ACTH nicht beeinflusst. Auch auf die Stärke und den Ablauf der Erythemreaktion nach Röntgenbestrahlung (200-350 r, 120 kV) wurde von MORALES kein Einfluss durch ACTH und Cortison beobachtet.

Wenn wir alle diese genannten Ergebnisse überblicken, die das neueste Schrifttum vor allem berücksichtigen, so muss die grosse Ähnlichkeit zwischen Umstimmungsbehandlung und ACTH-Therapie doch als sehr weitgehend bezeichnet werden, wenn man den Begriff HOFFs der vegetativen Gesamtumschaltung mit SELYE's Adaptionssyndrom vergleicht, wenn man die Bezeichnung "unspezifischer Abwehrvorgang" mit SELYE's "Widerstandssteigerung und Adaption" in Beziehung setzt und wenn man schliesslich in Betracht zieht, dass HOFF ebenso wie SELYE die völlige Unspezifität der Auslösbarkeit dieser Reaktionen von jeher betonte. Die oben genannten Befunde, die SELYE in seinem 2. Stadium des Widerstandes auführt, entsprechen genau den seit langem bekannten Zeichen der gesteiger-

ten Abwehr in der ersten Phase der Gesamtumschaltung nach HOFF. Wir haben oben bereits die Beziehung der Hyaluronidase zur unspezifischen Reaktion gestreift und wollen im folgenden Kapitel näher auf diese Frage eingehen.

Unspezifische Reaktion und Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System.

Über die Bedeutung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems besteht noch keine volle Klarheit. Hyaluronidase wurde an vielen Stellen des menschlichen Organismus, auch in der Haut, nachgewiesen. Für die Beziehungen zwischen dem Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System (HHS) und Hautfunktionen, sowie unspezifischer Infektabwehr und damit den unspezifischen Reizwirkungen der Umstimmungsbehandlung, kann man einige Tatsachen von hoher Beweiskraft anführen. Die Steuerung des HHS erfolgt wahrscheinlich hormonell und Hyaluronidase wiederum steuert, wie GIBIAN angibt, in den zahlreichen Geweben, in denen sie vorkommt, hormonell durch Zustandsänderungen den Wasserhaushalt und den Nährstoff- und Flüssigkeitstransport zwischen den Zellen. Die Annahme, dass diese Steuerung über das Hypophysen-Nebennierenrinden-System läuft, hat grosse Wahrscheinlichkeit für sich. Jeder Stress und selbstverständlich auch eine unspezifische Reizkörpertherapie löst, wie wir oben dargelegt haben, durch seine Reizwirkung auf den Hypophysenvorderlappen eine Reihe von verschiedenartigen Inkretausschüttungen in den Saftestrom aus. Bedeutungsvoll in diesem Zusammenhang ist eine Mitteilung von SUMMA und VOLPICELLI, die über den Einfluss künstlichen Fiebers auf die Antimucinaseaktivität berichtet. Bei künstlich ausgelöstem Fieber beobachteten Verff. auf der Höhe des Fiebers eine Verminderung der Hyaluronidaseausbreitung unter der Haut und meinen, dass sich durch einen Reiz auf die Nebennierenfunktion allmählich eine Unterbrechung der Hyaluronidasewirkung einstellt. Dieser Beobachtung fügen sich die Untersuchungsergebnisse von BIRKE an, die bei kurzfristiger Einwirkung von Kälte und ACTH (Stress) verringerte, und bei längerer Einwirkung vermehrte oder nicht veränderte intradermale Hyaluronidaseausbreitung nachwiesen. Die Anwesenheit von Hyaluronidase in den Körpergeweben erfordert zum Ausgleich Stoffe mit entgegengesetzter Wirkung, und über eine Anzahl von Hyaluronidase-Inhibitoren wird in zahlreichen Veröffentlichungen berichtet. Eine vollkommene Hemmwirkung zum Beispiel besitzen als körpereigene Stoffe die Glucocorticoide. Damit gewinnt die Frage nach der Rolle von ACTH-Cortison in diesem Zusammenhang große Bedeutung. Das Verhalten des Wasserhaushaltes und des extrazellulären Flüssigkeitsraumes, wie es sich in unseren unten beschriebenen Untersuchungen ergab, bringt ebenfalls, auch im Hinblick auf die unspezifischen Reizwirkungen, zu dieser Frage einen wichtigen Beitrag. Hyaluronidase kann die Resorption von subcutan und intramuskulär injizierten Medikamenten fördern. Eine gelegentlich beobachtete, allmählich sich verschlechternde Resorption bei mehrmaliger Anwendung von Hyaluronidase wurde, wie STETTBA-CHER nachwies, auf die Ausbildung von Hyaluronidase-Antikörper zurückgeführt. PELLERAT und MURAT untersuchten den Einfluss von Hyaluronidase und ACTH auf das Auftreten von Sensibilisation bei experimenteller Dermatitis durch p-Phenylendiamin bei Kaninchen;

während bei mit Hyaluronidase vorbehandelten Tieren die Sensibilisierung zwischen dem 6. und 13. Tag auftrat, und bei nicht vorbehandelten zwischen dem 9. und 13. Tag, kam es bei den mit ACTH vorbereiteten Kaninchen gar nicht zu einer Überempfindlichkeit.

Die Funktion des HHS ist in erster Linie auf die Regulierung des Wasserhaushaltes und auf den Austausch von Stoffwechselprodukten im Gewebe gerichtet. Zu der letzteren Annahme berechtigt, wie KLECKER angibt, die Tatsache, dass die Hyaluronidase die Permeabilität von Membranen ändert. Auch die Gefässpermeabilität wird beeinflusst, wie aus den Untersuchungen von BRAUN und WEBER über den vasotropen Effekt der Hyaluronidase auf die Gefässpermeabilität hervorgeht. Die klinische Erforschung der Polysaccharidsäuren, die mit den Namen MEYER, SMITH, DAWSON, DURAN-REYNALS, CHAINE und DUTHIE verknüpft ist, brachte neue Erkenntnisse über die Gefässwirkung der Hyaluronidase. Aus den Untersuchungsergebnissen der Autoren geht hervor, dass 1.) die Wirkung der Hyaluronidase pharmakologisch als Vasodilatation aufzufassen ist, 2.) Hyaluronidase zu einer Steigerung der Gefässpermeabilität führt, 3.) die Resorption von Lösungen mit Hyaluronidasezusatz zum grössten Teil auf dem Blutwege erfolgt und 4.) die Eigenschaft der Hyaluronidase, die Oberflächenspannung herabzusetzen, vermutlich neben ihrer fermentativen Wirkung für ein vermehrtes Abströmen von Lösungen mit Hyaluronidasezusatz verantwortlich zu machen ist. Hyaluronidase setzt die Viskosität der Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure, die die Hauptbestandteile der intrazellulären Kittsubstanz mesodermaler Gewebe bilden, herab. Durch diese Viskositätsabnahme kommt es zu einer Steigerung der Permeabilität des Bindegewebes. Dieser Effekt kann auch therapeutisch ausgenutzt werden, worüber BOYENS u.a. ausführlich berichten. Auch HÜBNER, GERSING und SCHUHMACHER befassten sich mit dem Problem der Hyaluronidasewirkung auf die Capillarwände und die Wirkung des Ferments bei subcutaner Infusion und deuten diese als Vergrösserung der Capillarfläche, die die Resorption von an sich passagefähigen Stoffen vorzunehmen vermag. Das bisher viel diskutierte Problem der Erhöhung der Gefässpermeabilität durch Hyaluronidase, erhielt durch die besprochenen Untersuchungsergebnisse nunmehr grössere Klarheit.

Für blasenbildende Dermatosen wiesen BRAUN-FALCO und GEIMER nach, dass Hyaluronidase die Neigung der Haut zur Blasenbildung erhöht und die Hyaluronidaseaktivität der Haut bei diesen Krankheiten (Pemphigus vulgaris u.a.) einen wichtigen Faktor darstellt; es handelt sich dabei, wie das früher schon ohne Kenntnis der Hyaluronidase von einigen Autoren geäussert wurde, wohl um eine Störung in der Bildung und Zusammensetzung der Kittsubstanzen der Gewebe. BRAUN-FALCO und WEBER untersuchten noch den Einfluss der Hyaluronidase auf entzündliche Vorgänge der Haut und wiesen eine, allerdings nur geringe Wirkung auf das UV-Erythem beim Menschen mit hohen intravenösen Gaben von Hyaluronidase nach; während der Ablauf eines Senfölerythems auf der Haut nicht beeinflusst wurde, gelang es den Autoren dagegen beim Kaninchen die Crotonöldermatitis damit zu verstärken.

Erwähnt sei hier noch die von KLECKER mitgeteilte Beobachtung, dass intravenöse Hyaluronidaseinjektionen zum Austritt von Flüssigkeit aus den Gefässen unter Ödembildung an den Extremitäten führt; bei gleichzeitiger Injektion von Farbstoff tritt dieser besonders in der Haut der Extremitäten, sowie an der Haut der Nase, Ohren und Schleimhaut der Zunge auf. In diesem Zusammenhang kann wohl das Myxödem vermutlich als Ausdruck einer Störung des

HHS gedeutet werden, wobei auf die Beteiligung der Schilddrüse im hormonalen Wechselspiel hingewiesen wird. Bekannt ist auch, dass Nebennierenextrakte, vor allem Cortison und ACTH einen permeabilitätsmindernden Effekt zeigen und damit antagonistisch zur Hyaluronidase wirken. Für die durch unspezifische Mittel beeinflussbare Infektabwehr ist das HHS wohl von grosser Bedeutung, wie man nicht nur aus der Wirkung auf die Permeabilität der Bindegewebe und Gefässendothelien, sondern auch aus dem Vorkommen der Hyaluronidase in Giften von Schlangen, der Bienen, Spinnen und Stechmücken, sowie im Blutegelkopf und in Bakterien, die Hyaluronidase enthalten oder bilden (Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken) schliessen darf (PFANNENSTIEL). Einen Einblick in die Abwehrlage des Organismus bei Infektionen erhalten wir, wie BECKMANN mitteilt, durch Messung der Hyaluronidaseaktivität im Serum. Durch die mineralocorticoiden Hormone der Nebennierenrinde, führt Verf. weiter aus, wird im chronischen Infekt Hemmung der Hyaluronidase bewirkt, wobei es sich um Erscheinungen handelt, die der hyperergischen Phase nach RÖSSLE und der Überwindungsphase nach HOFF gleichlaufende Reaktionen des Organismus darstellen. Nach der Beschreibung der Zusammenhänge, die zwischen dem Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System und den Funktionen der Haut, den unspezifischen Reaktionen im Verlauf der Umstimmungsbehandlung und der ACTH-Cortisonwirkung nachzuweisen sind, soll noch der Einfluss der Hyaluronidase auf die Wundheilung genannt werden, worüber wir an Hand von unseren Untersuchungen und Mitteilungen aus dem Schrifttum unten noch berichten werden.

Unspezifische Reaktion der Haut.

Die Tatsache, dass die Haut und ihre Reaktionsfähigkeit durch verschiedene pathologische Systemveränderungen und therapeutische Massnahmen beeinflusst werden kann, geht aus einer Reihe von Mitteilungen im Schrifttum hervor. Mit der Tuberkulinreaktion auf der Haut eines Kranken, die während irgendeiner akuten Krankheit, bei Schwangerschaft oder Kachexie nicht oder nur sehr schwach auftritt, lässt sich zeigen, wie gewisse allgemeine Zustände des Körpers ganz verschiedenen Ursprungs imstande sind, die Reaktionsfähigkeit der Haut auf Tuberkulin zu hemmen. Diese allgemeinen Zustände sind offensichtlich nicht spezifisch, das heisst sie brauchen keine Beziehung zur Tuberkulose zu haben. Auch hat man beobachtet, dass die Reaktionsfähigkeit der Haut durch verschiedene Infektionen, aber auch durch heterologe und homologe Sera, kolloidale Metalle, Stärke usw. gehemmt werden konnte. HOKE, der mit dem intracutanen Applikationsversuch arbeitete, fand sowohl die traumatischen Reaktionen, als auch die intracutane Tuberkulinreaktion bei Leukämie und nach Thyroidfütterung erhöht. Bei Fällen von Kachexie, bei Fieber, bei lokaler Infektion und bei stark pigmentierter Haut, trat die Reaktion dagegen schwächer auf.

Die Reaktionsfähigkeit der menschlichen Haut kann, wie wir eben gesehen haben, durch unspezifische Faktoren Veränderungen im Sinne einer Abschwächung erfahren. Diese Faktoren sind auch imstande, die cutane Reaktion zu beschleunigen und zu verstärken. Dafür haben wir Beweismaterial in der Wirkung von Thyroidfütterung und von Jodtherapie, auf die SHERRICK aufmerksam machte. Andere Autoren, wie KOLMER und STOCKES, haben diese Beobachtungen bestätigt und weiter ausgedehnt.

Wir werden daher zu dem naheliegenden Schluss geführt, dass Elemente, die an sich vollkommen unspezifisch im gewöhnlichen Sinne immunologischer Spezifität sind, von ausgesprochener Wichtigkeit für den Ablauf der Hautreaktion sein können. Zweifellos gehört zu den bis jetzt bekannten Veränderungen im Organismus nach unspezifischer Therapie auch eine Änderung der Reaktionslage der Haut. Diese besitzt wohl innige Beziehungen zu den durch eine Reihe von unspezifisch-therapeutischen Massnahmen beobachteten Heilwirkungen bei Hautkrankheiten.

LUITHLEN nahm das experimentelle Studium der veränderten Reaktionsfähigkeit der Haut von der vasculären Seite in Angriff. Beim Gebrauch von Crotonöl als Reizmittel beobachtete er, dass nach der Injektion von normalem Serum irgendwelcher Art, sowohl homologem als auch heterologem, nach Plasmainjektionen oder Bluttransfusionen, nach Gelatine oder Witte-Pepton, nach kolloidalem Silikat und nach Stärkeinjektionen die Reaktionsfähigkeit der Haut deutlich unterdrückt war. Er fand weiterhin, dass Kolloide die Durchlässigkeit der Capillaren herabsetzten, dagegen Kristalloide sie erhöhten. SCHMIDT untersuchte besonders die Frage der Wirkung von Proteininjektionen auf die kleineren Gefässe. Er stellte fest, dass kleine Dosen die Durchlässigkeit erhöhten, während grosse Dosen die Durchtrittsschnelligkeit verminderten. LUITHLEN erkannte bald, dass diese Veränderungen nichts mit irgendeiner gewöhnlichen bekannten biologischen oder Antikörperwirkung von seiten des Serums zu tun haben, sondern tatsächlich durch jedes injizierte Kolloid hervorgerufen werden. Diese Änderungen betrachtete er als unabhängig von einer Änderung in der Durchlässigkeit der Capillaren. PFANNENSTIEL, der kürzlich über die unspezifischen Reizbehandlungsmethoden zusammenfassend berichtete, stellte durch Testverfahren fest, dass der Wirkungsmechanismus dieser durch Anwendung natürlicher oder künstlicher Reize

gesteigerten Aktivität des Organismus über eine Capillarerweiterung und damit wesentlich verbesserte Gewebsdurchblutung geht. Bei zu starker oder anhaltender Reizbeantwortung des Körpers kann, wie der Autor noch bemerkt, der gesamte Abwehrapparat des Organismus sich wohl so weit erschöpfen, dass eine Reiztherapie keine Reaktion mehr auslösen kann.

Wichtig für die Reaktionsänderungen der Haut ist aber vor allem die Auffassung von HOFF über den Ablauf der vegetativen Reaktionen bei zahlreichen Methoden der unspezifischen Therapie. Wir haben den zweiphasischen Charakter dieses Ablaufs oben bereits kennengelernt. Auf eine erste, sympathicotone Phase der Abwehr folgt eine zweite, vagotonische Heilphase bei der Anwendung einer Reihe von unspezifischen Massnahmen, besonders bei künstlichem Fieber (Pyrifer). Wie HOFF betont, können grundsätzlich die gleichen Reaktionen durch zentralnervöse Reizung, nämlich durch Luftfüllung der Hirnventrikel, ausgelöst werden. Der Autor prägte den Begriff der "vegetativen Gesamtumschaltung" und versteht darunter zahlreiche Reaktionen des Organismus, die durch sehr unterschiedliche und daher unspezifische Reize bedingt sind. Unter diesen Reaktionen finden sich auch neben anderen dem Stoffwechselgebiet zugehörige Blutzuckersteigerung und Absinken der Alkalireserve. Diese Reaktionen laufen immer in grundsätzlich gleichartiger Weise und zweiphasisch ab. HOFF fasst daher diese Gesamtumschaltung zentralnervös gesteuert auf, wobei es keineswegs sich um eine spezifische Antwort handelt, die der Organismus auf die Reaktion gibt. Es liegt offenbar ein Geschehen vor (ein gewissermassen reflektorischer Ablauf), mit dem der Körper in grundsätzlich ähnlicher Weise verschiedene Reize beantwortet. Mit grosser Ähnlichkeit zeigt auch beim allgemeinen Adaptions-syndrom (SELYE) die hormonale Reaktion des Hypophysen- und Nebennierenrinden-Systems nach einem Stress, einen gesetzmässigen, gewissermassen stereotypen Ablauf. Nicht nur die lebenden Infektionserreger vermögen diesen gesetzmässigen Ablauf der vegetativen Reaktionen auszulösen, sondern auch Bakterienstoffe aus abgetöteten Bakterien und auch ganz andere Reize, wie Injektionen verschiedener Reizkörper oder ACTH-Cortison-Behandlung. Das Wesentliche dieser gesamten unspezifischen Behandlungsmethoden ist gewissermassen ein Stoss in das vegetative System, der über die vegetativen Zentren des Zwischenhirns die gesamten Reaktionen

des Organismus, die wir oben schon kennengelernt haben, auslöst.

Die kürzlich mitgeteilten Untersuchungsergebnisse von LEONHARTSBERGER über den Wirkungsmechanismus der Reizkörperbehandlung, versuchten einen Einblick in die vegetative Zustandslage der Haut zu erhalten. Der Autor fand, dass jeder wirksamen Reizkörperbehandlung Veränderungen im Elektrodermatogramm zukommen. Die Elektrodermatographie beruht auf der Abschwächung eines konstant zugeführten Gleichstroms durch die in der Haut vorhandenen Polarisationsspannungen. Mit weiteren Untersuchungen verfolgte LEONHARTSBERGER die durch Veränderungen der vegetativen Tonuslage der Haut ausgelöste Beeinflussung der Endstrombahn des Blutes. Er verwendete dazu das Rheoangiogramm, den Ablauf des Kälte-Wiedererwärmungstestes und Messungen der Hauttemperatur während der Reizkörperbehandlung; Verf. konnte eine Beeinflussung der Durchblutung und der Capillarpermeabilität nachweisen. Damit gelang es dem Autor einen Einblick in die Störungen der Endstrombahn zu gewinnen. Unter dem Eindruck seiner Ergebnisse glaubt Verf., dass infolge der Wirkung einer sympathisch orientierten Reizkörperreaktion die Capillarpermeabilität zunimmt.

Zu diesen Berichten aus der Literatur lässt sich noch ergänzend und bestätigend anführen, dass unter der Annahme einer organspezifischen Erregbarkeit der Haut auch die von SPERANSKY erkannten unmittelbaren trophischen und dystrophischen nervalen Funktionen erwähnt werden müssen. Die veränderte Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems führt zum neurovegetativen Syndrom (NONNENBRUCH) und im Zusammenhang mit der RICKERSchen Relation in der Reihe Nerv-Blutbahn-Gewebe, ist die Beschleunigung der Blutströmung durch den Reiz, im Verlaufe der unspezifischen Reiztherapie mit dem gesetzmässigen Ablauf ihrer Reaktionen, letzten Endes der wirksame Faktor. Die funktionellen Verhältnisse peripherer Strombahnanteile, die Endstrombahn, über die wir durch GOTTRON unterrichtet wurden, steht bei einer Reihe von Dermatosen im Vordergrund und es sind namentlich die periphersten Anteile der Hautstrombahn, die Capillaren, unabhängig vom zu- und ableitenden Stromgebiet, die auf Reize reagieren können. Die Haut wird im Rahmen dieses Geschehens Zeichen einer veränderten Reaktionslage darbieten und nachweisen lassen.

Dermatologische Indikationen für
die unspezifische Therapie und
die ACTH-Behandlung.

Die unspezifische Therapie hat sich bei einer Reihe von Hautkrankheiten als alleinige Behandlung oder als unterstützende Massnahme bewährt, wobei verschiedene Umstimmungsverfahren mit unterschiedlicher Wirkung sich in der Praxis durchgesetzt haben. Bei den Untersuchungen der vorliegenden Arbeit wurde bei 862 Kranken innerhalb von 8 Jahren die Umstimmungsbehandlung beziehungsweise die ACTH-Cortison-Therapie angewendet. Als umstimmende Mittel wählten wir Milch, Eigenblut, Olobintin 40%, Bory-Gemisch (Sulf.präcipit. 1,0- Quajacol 5,0- Camphor. 10,0- Eucalyptol 20,0 -Ol.Sesam. ad 100,0) und Pyrifer, die in Form von intramuskulären Injektionen verabreicht wurden. Dabei beobachteten wir sichere therapeutische Erfolge, insbesondere bei bestimmten chronischen Hautkrankheiten. Zur Durchführung unserer Untersuchungen wurden nur diese eben genannten Mittel verwendet. Auffällige Unterschiede in der Wirkung dieser verschiedenen Mittel waren uns nicht ersichtlich, sodass wir berechtigt sind, sie in ihrem Endeffekt ungefähr als gleichwertig zu bezeichnen. Bei allen Fällen liess sich ein guter Behandlungserfolg erzielen. Wir beschränkten uns daher nur auf die fünf genannten Umstimmungsmittel, die in einer Gruppe von Dermatosen ausschliesslich und in einer zweiten Gruppe zusätzlich und unterstützend angewendet werden können.

1. Gruppe:

Chronisches Ekzem
Neurodermitis
Erythrodermie
Lichen ruber planus
Psoriasis vulgaris
Arthropathia psoriatica
Akne vulgaris
Chronische Urticaria
Erythematodes disseminatus
Trichophytia profunda
Ulcus cruris
Herpes simplex recidivans.

2. Gruppe:

Sykosis simplex
Erythema anulare DARIER
Sklerodermie
Mycosis fungoides
Morbus BOECK
Alopecia areata
Pemphigus vulgaris.

Eine Anzahl anderer Hautkrankheiten und auch bestimmte Stadien der Gonorrhoe und Lues, die vor der Penicillinära am aussichtsreichsten mit jenen unspezifischen Mitteln behandelt wurden, wie zum Beispiel Akrodermatitis atrophicans chronica mit Clobintin 40% oder Lues III mit Pyrifer oder Malaria, fallen heute wegen der besseren und spezifischen Beeinflussung durch Anti-

biotika aus diesem Indikationsgebiet heraus, sodass sie von uns nicht mehr in die vorliegende Arbeit einbezogen wurden. Ebenso zeigten sich bei einer weiteren Anzahl von Dermatosen, die wir oben genannt haben, erstaunliche Erfolge mit ACTH und Cortison, wodurch die Umstimmungsbehandlung hierbei jetzt in den Hintergrund gedrängt wird. Diese letzteren Dermatosen wurden in unsere Untersuchungen aufgenommen, um diese neueste Behandlung mit der ersteren durch Gegenüberstellung vergleichen zu können.

Auf Grund unserer Untersuchungen beobachteten wir bei folgenden Dermatosen mit der ACTH-Cortison-Behandlung dramatische

Erfolge:

- Arthropathia psoriatica
- Chronisches Ekzem
- Erythematodes disseminatus
- Erythrodermie
- Neurodermitis
- Pemphigus vulgaris
- Chronische Urticaria unklarer Genese.

Bei den genannten Krankheiten bildeten sich schwerste, bisher lange völlig unbeeinflussbare Hautveränderungen zurück und stellte sich Wohlbefinden bei den Kranken wieder ein. Im einzelnen zeigte die Nachbeobachtung bei chronischem Ekzem und chronischer Urticaria Dauererfolge, sodass diese Behandlung alsbald wieder abgesetzt werden konnte. Während bei Ekzem und Urticaria in jedem Fall ein Heilerfolg eintrat, sprachen Erythrodermien nicht immer auf ACTH und Cortison an; trat überhaupt aber ein Behandlungserfolg ein, so war er ebenfalls von Dauer. Bei Erythematodes disseminatus, Arthropathia psoriatica und Neurodermitis beobachteten wir in der Regel Rückfälle nach Absetzen des Mittels und die Anwendung einer sogenannten Erhaltungsdosis war deshalb noch für lange Zeit angezeigt. Bei Pemphigus vulgaris kam es mehrmals zu Rezidiven, die sich auch zum Teil während der Behandlung schon nach Herabsetzung der Tagesdosis einstellten; sie verliefen jedoch immer sehr mild. Der überaus eindrucksvolle Fortschritt in der Behandlung des Pemphigus vulgaris mit ACTH und Cortison kommt darin zum Ausdruck, dass wir schwerste Erkrankungsfälle sehr schnell retten konnten und unter dieser Behandlung bisher keinen Todesfall mehr erleben mussten. Auf Literaturberichte über die Erfolge dieser Therapie bei Hautkrankheiten haben wir oben bereits hingewiesen.

Statistische Auswertung.

Die in unserer vorliegenden Arbeit bei den verschiedenen Untersuchungen gewonnenen Zahlen wurden mit den heute allgemein gebräuchlichen Formeln statistisch ausgewertet. Der Vollständigkeit

halber stellen wir diese unter Benutzung der Angaben von WEBER, KOLLER, LINDER, KOCH, GEBELEIN und HEITE kurz dar:

Zur Bestimmung des Durchschnittswertes einer Zahl von variierenden Grössen dient das arithmetische Mittel oder der Mittelwert. Der Mittelwert errechnet sich nach der Formel:

$$M = \frac{1}{n}(x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n) \quad \text{oder} \quad M = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i, \text{ wobei bedeutet:}$$

M = Mittel

n = Zahl der Einzelmessungen

x_i = gemessener Wert.

Die Variabilität dieser Schwankungsbreite wird durch die Standardabweichung oder Streuung oder mittlere Abweichung bezeichnet. σ = mittlere Abweichung ist definiert durch die Formel:

$$\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n z_i (x_i - M)^2}{n - 1}}, \text{ wobei bedeutet:}$$

σ = mittlere Abweichung

n = Zahl der Einzelmessungen

x_i = gemessener Wert

z_i = Häufigkeit in der Klasse i.

Im Nenner der Formel steht die um 1 verminderte Gesamtzahl der Einzelglieder, die man als Freiheitsgrade bezeichnet. Vor der Bestimmung des arithmetischen Mittels sind alle n Glieder frei variabel. Wenn der Mittelwert berechnet ist, muss 1 Freiheitsgrad weniger eingesetzt werden. σ ist ein Mass für die Variabilität der einzelnen Varianten einer biologischen Messungsreihe.

Soll nun festgestellt werden, ob die Abweichung einer Grösse vom Mittelwert erheblich ist, so bestimmt man den mittleren Fehler des Mittelwertes nach folgender Formel:

$m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$; m ist ein Mass für die Variabilität des aus den Varianten gewonnenen arithmetischen Mittels.

Will man feststellen, ob zwei voneinander unabhängige, vergleichbare Beobachtungsreihen statistisch einen echten Unterschied aufweisen oder nur im Rahmen von Zufallsschwankungen voneinander abweichen, so wird der Vergleich zweier Mittelwerte über den mittleren Fehler ihrer Differenz nach folgender Formel durchgeführt und damit die Frage nach Unterschied und Streuung gleichzeitig gestellt:

$$\sigma_{\text{Diff}} = \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_2} + \frac{\sigma_2^2}{n_1}}$$

Wir bezeichneten bei einem Vergleich den Unterschied zweier Mittelwerte dann als "signifikant", wenn er so gross ist, dass er nicht mehr als zufällig betrachtet werden kann und ausserhalb des Zufallsbereichs oder Schwankungsbereichs liegt. Diese Abgrenzung hat sich unter dem Namen der 3 σ -Regel in der deutschen praktischen Statistik eingebürgert. Es wurde die Differenz zweier Mittelwerte als echt beziehungsweise bei deutlicher Überschreitung der genannten Zufallsgrenze (3 σ -Grenze) als "statistisch gesichert" bezeichnet, wenn sie grösser war als das Drei- oder bei kleiner Beobachtungszahl Mehrfache der Streuung der Differenz, entsprechend einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27%.

Man hat das Dreifache der mittleren Abweichung ($\pm 3\sigma$) als Grenze des genannten Zufallsbereiches festgelegt. Bei kleiner Beobachtungszahl n vergrössert sich der Schwankungsbereich des arithmetischen Mittels und muss bei der Bestimmung von σ berücksichtigt werden. Es lässt sich zu jeder Zahl n der Beobachtungen, beziehungsweise für $n_f = n - 1$ Freiheitsgrade, der zugrundegelegten Sicherungsgrenze entsprechend ein Wert t bestimmen, mit dem die mittlere Abweichung des Mittelwertes zu multiplizieren ist ($m \cdot t$). Diese Grösse t gibt also an, welches Vielfache von σ bei kleiner Beobachtungszahl der Überschreitungswahrscheinlichkeit entspricht (äquivalent der 36-Grenze bei grossen Zahlen). Zur Ermittlung von t benutzten wir die Tafel 7 von KOLLER (s. KOLLER, S.37).

Mit Hilfe der dargestellten statistischen Methoden prüften wir bei den folgenden Untersuchungen unsere Messergebnisse auf ihre statistisch gesicherte Echtheit. (Herrn Dekan Prof. Dr. O. RANKE danke ich für die freundlichst erteilte Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse verbindlichst.)

I.

Untersuchungen über das Verhalten von Hautreaktionen nach Anwendung der Um- stimmungsbehandlung.

Wir versuchten eine Veränderung der Reaktionslage der Haut unter dem Einfluss verschiedener unspezifischer Reize, die wir als Behandlungsmethoden bei Hautkrankheiten mit guten Heilerfolgen laufend anwendeten, durch Hautreaktionen sichtbar zu machen. Bevor wir über unsere Untersuchungsergebnisse berichten, wollen wir die von der Haut ablesbaren Reaktionen, die eine charakteristische Antwort auf einen äusseren Reiz darstellen und die von GROER und HECHT zusammenfassend beschrieben wurden, kurz betrachten. Wie KÖNIGSTEIN ausführt, reagiert die Haut auf verschiedene Reize mit Lebensäusserungen, die bald an einer Erblässung, bald an einer Rötung kenntlich sind oder in Form von Quaddeln oder Gänsehautbildung in Erscheinung treten. Ein Teil der angeführten Reizreaktionen kommt ohne Mitwirkung des Nervensystems, wie sich an gelähmten Stellen nachweisen lässt, zustande. Je nach der Intensität des Insultes kann die Reizeffloreszenz von einem schmäleren oder breiteren Reaktionshof (EBBECKE), der auch irritatives Reflexerythem (L.R. MÜLLER) bezeichnet wird, eingeschlossen werden.

Die Reizung der Haut wird auf mechanischem, thermischem, elektrischem oder chemischem Weg ausgeführt. Eine besondere Gruppe bilden die Antigenproben. Chemische Stoffe können mit Hilfe einer oberflächlichen Verletzung, zum Beispiel mit dem Impfbohrer, durch intracutane Injektion und schliesslich percutan durch einfache

Auflage der Haut einverleibt werden. Die intracutane Injektion, die auch zu therapeutischen Zwecken verwendet wird, bietet den Vorteil, dass kleinste Mengen, die weit unter der toxischen Dosis liegen, angewendet werden können.

1.) Hautreaktion mit Kongorotlösung.

In Anlehnung an eine Untersuchungsmethode von LESZCZYNSKY arbeiteten wir eine Farbstoffquaddelmethode mit Kongorotlösung aus, die zu Untersuchungen von Hautreaktionsveränderungen geeignet erschien. Wir wollen zunächst die Farbstoffquaddelmethode erläutern.

a.) Farbstoffquaddelmethode.

Hautprüfung mittels Einspritzung von Farblösungen in die Haut, wurde in eingehenden Untersuchungen von LESZCZYNSKY durchgeführt. Es war dem Autor in erster Linie darauf angekommen, den Verlauf einer Trypanblauquaddel unter normalen Verhältnissen zu studieren. Der Verf. wies den unterschiedlichen Verlauf dieser Quaddel in verschiedenen Körpergegenden und bei verschiedenen Individuen nach. Der Farbstoff wurde binnen 24 Std gänzlich resorbiert. Jegliche Abweichung von einem beschriebenen normalen Typ, kann als pathologisch aufgefasst werden. Verf. erhielt damit eine neue Methode für die Kontrolle der normalen Resorptions- und Diffusionsprozesse in der Haut. Es kann also von einer funktionellen Untersuchung der Haut mittels farbiger Blasen gesprochen werden. Das Wesen der Entstehung obiger Unterschiede in dem Verhalten der Trypanblauquaddeln in den verschiedenen Hautregionen des gesunden Körpers, vermag der Autor bis jetzt nicht zu erklären und nimmt an, dass die Analyse der pathologischen Fälle erst Klarheit über die Entstehungsweise schaffen wird. Der Autor nennt jedoch seine Methode ein Verfahren zur Untersuchung der Funktion des reticuloendothelialen Systems der Haut, dessen Verhalten er weiterhin bei Anwesenheit abnormer Mengen irgendeines Produktes des normalen Stoffwechsels in der Haut untersuchte. Zu diesem Zweck setzte er am Arm gleichzeitig 2 Quaddeln: 1. Eine Quaddel mit einer 0,02%igen Trypanblaulösung und 2. eine Quaddel mit einer gleichen Trypanblaulösung, der zu prüfende Substanzen in bestimmter Konzentration beigeengt waren. Die gewonnenen Ergebnisse zeigten eine Beschleunigung der Resorption des Farbstoffs nach Histamin, Lecithin, Oxalsäure, Cystin, Harnsäure, Zucker, Acetylcholin, Bilirubin und Adrenalin an. Verf. kann aus diesen Ergebnissen noch keine bindenden Schlüsse ziehen. Er vermutet, dass dieselbe Substanz, wenn sie sich im Kreislauf oder in den Geweben in schwächerer Konzentration vorfindet, ebenfalls eine beschleunigende oder hemmende Wirkung auf die vitalen Prozesse der Haut entfalten wird. Die Unterschiede werden hier jedoch nicht qualitativ, sondern quantitativ sein.

b.) Farbstoffquaddel mit Kongorotlösung.

In Anpassung an diese eben beschriebenen Untersuchungsmethoden, arbeiteten wir eine neue Methode aus. Diese bestand darin, eine Farbstoffquaddel mit Kongorot anzulegen. An einer Reihe von Fällen musste zunächst die Technik dieser Reaktion fest-

gelegt werden. Wir schliessen im Folgenden die Beschreibung der Einzelheiten unserer Reaktion an.

Für die Anlegung der Quaddel wählten wir eine 0,1%ige, wässrige Kongorotlösung, die sich wegen ihrer intensiven und eigenartigen Farbwirkung, der völligen Reizlosigkeit und der relativ langsamen Resorption ausserordentlich gut für unsere Versuche eignete. Der Farbton hebt sich von der Hautoberfläche scharf ab und erleichtert dadurch die Ablesung der Reaktion. Am besten liess sich mit der Injektionsmenge von 0,1 ccm für eine Quaddel arbeiten. Zunächst galt es an der normalen Haut den Verlauf einer mit der Kongorotlösung angestellten Hautreaktion zu untersuchen und den typischen Verlauf zu finden. Mit dem so gewonnenen Standardwert konnte dann versucht werden, eine veränderte Reaktionslage der Haut durch Abweichungen von diesem Wert nachzuweisen.

Unsere Hautreaktion mit Kongorotlösung wurde an 150 Personen untersucht, die sich aus 100 Männern und 50 Frauen zusammensetzten. Diese waren entweder (40 Männer und 10 Frauen) völlig gesunde Menschen oder litten an solchen Krankheiten (die restlichen Fälle = 11 Fälle Ulcus cruris, 9 Sykosis simplex, 22 Rosacea, 35 Basaliom der Gesichtshaut und 23 Fälle Gonorrhoe), die keinen Einfluss auf die Reaktionslage der Haut im Sinne einer Resorptionsänderung erwarten liessen.

Die Hautreaktion wurde stets an Hautstellen der Beugeseite eines Unterarmes in klinisch völlig normaler Haut ausgeführt, um immer mit einwandfrei vergleichbaren Werten zu arbeiten.

Über den Verlauf der Hautreaktion mit Kongorotlösung konnten wir folgende Erfahrungen sammeln:

Anschliessend an die intradermale Injektion von 0,1 ccm einer sterilen 0,1%igen Kongorotlösung entstand eine der Eigenfarbe der Kongorotlösung und der Haut entsprechende intensiv rot gefärbte Papel. Im Verlauf des Resorptionsvorgangs in der Haut zeigte sich nun alsbald ein Abflachen dieser Papel, die durch die intradermale Injektion verursachte Infiltration verschwand, und es konnte nun eine oval geformte, gerötete Hautstelle beobachtet werden, deren Farbe durch das eingelagerte Kongorot entstanden war. Der nun fortschreitende Abtransport des Farbstoffes aus dieser Hautstelle bewirkte eine zunehmende Vergrösserung und allmähliche Abblassung des geröteten Bezirkes. Die Ausdehnung des rot gefärbten Hautflecks erreichte eine bestimmte Grösse, die sich

dann nicht mehr änderte und von der aus später, im Zentrum des Herdes beginnend, während des weiteren Verlaufs die Abblassung einsetzte. Auf diese Weise entstanden mitunter Herde, die den Eindruck von Ringformen entstehen liessen. Nach einer bestimmten Zeit blasste der Fleck völlig ab.

Demzufolge stellten wir zwei Besonderheiten im Verlauf unserer Hautreaktion fest: 1.) Erreichen einer grössten Ausdehnung und 2.) Zeit des Ablaufes der Hautreaktion. Wir wollen das erste Merkmal als G = grösste Ausdehnung und das zweite Charakteristikum als Z = Ablaufszeit bezeichnen.

Unter G verstehen wir die Ausdehnung des durch die Injektion von Kongorotlösung oval geformten Flecks, die auf Grund unserer Beobachtungen nach 24 Std erreicht wurde, sich dann in ihrer Grössenordnung nicht mehr änderte und abblasste. Zur Charakterisierung dieses Vorganges wurde, bei unseren 150 Fällen die Ausdehnung G des roten Flecks durch Messung der aufeinander senkrecht stehenden kürzeren (a) und längeren (b) Durchmesser 24 Std nach Anlegen der Kongorotreaktion bestimmt: $G = a : b$.

Die zweite Besonderheit unserer Hautreaktion, die Ablaufzeit = Z bedeutet die Zeit, die bis zum restlosen Verschwinden der durch die Injektion von Kongorot erzeugten Rotfärbung der Haut erforderlich war.

c.) Normalwert der Kongorotreaktion.

Die beobachteten Erscheinungen während des Verlaufs unserer Kongorotreaktion sind, da der in die Haut eingespritzte Farbstoff durch bestimmte Eigenschaften der Haut, wie wir unten noch erklären werden, resorbiert wird, der Ausdruck von Resorptionsvorgängen. Es wird einerseits die Resorptionsfähigkeit der Haut, andererseits aber auch die Resorptionsgeschwindigkeit mit der Kongorotreaktion nachgewiesen. Zur Ermittlung der Werte beim Normalverlauf unserer Kongorotreaktion, bestimmten wir an 150 Personen, die wir als normale und gesunde Menschen bezeichnen können, folgende Zahlenwerte:

Kongorotreaktion = KR; sie ist charakterisiert durch:

1. $G = a : b$

2. Z

$M = \pm m \cdot t$ = Grenzen des Zufallsbereichs.

Wir errechneten für:

a: $n = 150$

$M = 2,00 \text{ cm}$

$\sigma = 0,143$

b: $n = 150$

$M = 2,502 \text{ cm}$

$\sigma = 0,151$

Z: $n = 150$

$M = 59,46 \text{ Std}$

$\sigma = 3,85$

m = 0,0116	m = 0,0124	m = 0,314
t = 3,06	t = 3,06	t = 3,06
m.t = 0,03	m.t = 0,04	m.t = 0,9
Mittelwerte: $G = 2,0 \pm 0,03 : 2,5 \pm 0,04 \text{ cm}$		
(Normalwert) $Z = 59,5 \pm 0,9 \text{ Std}$		

Diese gefundenen Werte fassen wir als Normalwerte bei gesunden Personen auf. Wir erwarteten, dass unter bestimmten Bedingungen, wie wir unten noch sehen werden, die Reaktionslage der Haut sich ändern würde. Die veränderte Reaktionslage der Haut würde sich dann durch Messwerte anzeigen, die von unserem Normalwert in G und Z abweichen. Zunächst versuchten wir den Einfluss der unspezifischen Therapie auf die Kongorotreaktion nachzuweisen.

d.) Prüfung der Kongorotreaktion nach Umstimmungsbehandlung.

Es ist zu erwarten, dass die Haut eines Organismus, den man mit umstimmenden Mitteln behandelte, durch Beeinflussung der Endstrombahn und daher veränderter Capillardurchlässigkeit oder veränderter Strömungsverhältnisse der Lymphe, eine Beeinflussung der Resorptions- und Diffusionsvorgänge erfährt und infolgedessen eingespritzte Farbstoffe gegenüber dem Normalzustand in veränderter Weise aufnimmt.

Folgen wir den Ausführungen von LOESCHKE, so sehen wir, dass die in das Gewebe eingespritzten Farbstofflösungen in diffuser Form in die Spalten des mesenchymalen Gewebes eindringen. Der Resorptionsvorgang in der Haut erfolgt nun von dort aus durch die Übergabe an Blut- und Lymphgefäße der Haut. Wie sich aus den Arbeiten von BURGI, HELMER, GREIM, OPPENHEIM und SCHOLL entnehmen lässt, können die Resorptionsmöglichkeiten der Haut nur zum Teil auf Diffusion und Osmose allein beruhen, da diese Vorgänge an ein Konzentrationsgefälle gebunden sind, sowie Diffusionen mit dem Konzentrationsausgleich auf beiden Seiten der Membran beendet sind. Der wesentliche Teil des Resorptionsvorgangs spielt sich in den Lymphscheiden ab, von denen alle Capillaren umgeben sind. MILBRADT meint, dass Veränderungen der Epidermis die Diffusion von Farbstoffen erleichtert und dass, wie Ausscheidungsversuche im Harn zeigen, parallel der Diffusion eine Beschleunigung der Resorption von an und für sich resorbierbaren Stoffen erfolgt. Gefässerweiterung beschleunigt, Gefäßverengung hemmt die Resorption. Die Gefäße sind jedoch für die Resorption wiederum nicht allein massgebend. Dieser Aufgabe unterziehen sich vielmehr auch Zellen, die in erster Linie, wie SCHREINER und WENDELBERGER ausführen, Angehörige des reticuloendothelialen Apparates, Capillarendothelien und Histiocyten, sind. ASCHOFF fasste verschiedenartige Zellen mesenchymalen Ursprungs zu einem System zusammen, als durch die Eigenschaft der Phagocytose und des Speichermögens in funktioneller Richtung charakterisiert und als reticuloendothelialer Apparat bekannt ist. Eine sehr wertvolle Unterstützung seiner Aufgabe erfährt das reticuloendotheliale System

durch Änderung der Zirkulation. Die von therapeutischen Gesichtspunkten aus sehr bedeutungsvolle Frage, ob durch aktives Eingreifen die Fähigkeit des reticuloendothelialen Systems willkürlich geändert werden kann, steht für ASCHOFF ausser Zweifel. Es ist wohl die Funktion der Zelle ein Vorgang, der die Resorptionsfähigkeit beeinflussen kann. Unter funktionellem Zustand der Haut müssen wir dann die für einen bestimmten Zeitpunkt gerade bestehenden Gewebsverhältnisse verstehen.

Wir haben oben die Wirkung der Umstimmungsbehandlung auf das reticuloendotheliale System, sowie die Rolle des vegetativen Nervensystems beim Ablauf der unspezifischen Reaktionen und die funktionellen Verhältnisse der Endstrombahn kennengelernt. Eine Veränderung des funktionellen Zustandes der Haut wird sich demnach in einer Änderung der Resorptions- und Diffusionsvorgänge der Haut gegenüber einer Farbstofflösung zeigen, die wir mit Hilfe der Kongorotreaktion sichtbar machen wollen.

Untersuchungsergebnisse.

Bei 70 Patienten mit verschiedenen Dermatosen und Geschlechtskrankheiten untersuchten wir das Verhalten der KR vor und nach erfolgter Umstimmungsbehandlung. Die KR musste daher zweimal bei jedem Kranken angelegt werden: Erstmals 3 Tage vor der ersten Injektion des unspezifischen Mittels und zum zweiten Male 3 Tage nach der ersten Einspritzung des umstimmenden Mittels. Aus den gewonnenen Untersuchungsergebnissen wurde versucht Schlüsse zu ziehen auf: 1.) das Verhalten der KR bei verschiedenen Krankheiten; 2.) den Nachweis einer veränderten Reaktionslage der Haut im Gefolge der unspezifischen Therapie durch Vergleich der verschiedenen Werte der KR mit dem oben beschriebenen Normalwert; 3.) Unterschiede zwischen den einzelnen unspezifischen Massnahmen hinsichtlich ihres Einflusses auf die KR.

Unsere 70 Patienten setzten sich aus 59 Männern und 11 Frauen zusammen und wurden wegen folgender Krankheiten behandelt:

Männer: 12 Fälle: Gonorrhoe

5 " : Arthropathia psoriatica

3 " : Trichophytia profunda

2 " : Sykosis simplex

7 " : Ulcus cruris

29 " : Ekzem an kleinen umschriebenen Herden

1 Fall : Erythema anulare centrifugum DARIER

Frauen: 4 Fälle: Gonorrhoe

4 " : Pyodermien

3 " : Lues III (Tabes dorsalis)

Bezüglich der Anwendung verschiedener unspezifischer Mittel lässt sich folgende Einteilung vornehmen. Es erhielten:

- 45 Fälle : Pyriferinjektionen
 17 " : Einspritzungen von Olobintin 40%
 5 " : Milchinjektionen
 3 " : Injektionen von Bory-Gemisch (nach HAUCK).

Erwähnt soll noch werden, dass bei allen Fällen mit der Umstimmungsbehandlung ein therapeutischer Erfolg erzielt werden konnte und somit diese Therapie wirksam war.

Bei unseren 70 Fällen errechneten wir aus den erhaltenen Untersuchungsergebnissen für die KR vor und nach der Umstimmungsbehandlung folgende Werte:

1.) Vor der Umstimmungsbehandlung:

a: n = 70	b: n = 70	Z: n = 70
M = 1,99 cm	M = 2,5 cm	M = 59,9 Std
σ = 0,146	σ = 0,100	σ = 5,16
m = 0,0175	m = 0,0121	m = 0,621
t = 3,11	t = 3,11	t = 3,11
m.t = 0,05	m.t = 0,03	m.t = 1,9
Mittelwerte: $G = 2,0 \pm 0,05 : 2,5 \pm 0,03$ cm		
<u>$Z = 59,9 + 1,9$ Std</u>		

2.) Nach der Umstimmungsbehandlung:

a: n = 70	b: n = 70	Z: n = 70
M = 1,39 cm	M = 1,90 cm	M = 43,96 Std
σ = 0,13	σ = 0,17	σ = 3,72
m = 0,0166	m = 0,0205	m = 0,448
t = 3,11	t = 3,11	t = 3,11
m.t = 0,05	m.t = 0,06	m.t = 1,3
Mittelwerte: $G = 1,4 \pm 0,05 : 1,9 \pm 0,06$ cm		
<u>$Z = 44,8 \pm 1,3$ Std</u>		

Prüfung der Homogenität in 1. und 2.: Das vorliegende Untersuchungsmaterial war homogen; kein Gruppenunterschied (willkürliche Gruppierung), kein Unterschied zwischen Frauen und Männern und kein Unterschied bei den Gruppen der einzelnen unspezifischen Mittel.

$$\begin{aligned} \text{Differenz: } D_a &= 0,6 \text{ cm} & D_b &= 0,6 \text{ cm} \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 0,06 " & t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 0,06 " \\ D_Z &= 15,74 \text{ Std} \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &2,1 " \end{aligned}$$

Die statistische Auswertung erlaubt uns die Untersuchungsergebnisse folgendermassen zu beurteilen:

Bei 70 Kranken wurde das Verhalten der KR vor und nach einer durchgeführten Umstimmungsbehandlung geprüft. Die erhaltenen Mittelwerte zeigten bei der statistischen Auswertung, wobei sich auch die Homogenität des Untersuchungsmaterials nachweisen liess, völlige Übereinstimmung mit dem von uns ermittelten Normalwert. Damit war es auch ohne weiteres möglich, diese gefundenen Zahlenwerte mit denen nach der unspezifischen Behandlung zu vergleichen. Es geht weiterhin daraus hervor, dass bei unseren Fällen Gonorrhoe, Tabes dorsalis, Trichophytia profunda, Arthropathia psoriatrica, Sycosis simplex, Pyodermien, Ulcus cruris, Erythema anulare

centrifugum DARIER und Ekzem in kleinen umschriebenen Herden keine Veränderung der Reaktionslage der Haut verursachten, die sich in einer Beeinflussung der KR kundgibt. Es wird im übrigen damit der von uns an 150 Personen ermittelte Normal- oder Standardwert der KR durch diese 70 Fälle, die wie gesunde Personen zu rechnen sind, weiterhin noch bestätigt. Der Vergleich der KR bei 70 Patienten vor und nach der Umstimmungsbehandlung, die gute therapeutische Wirkung erzielte, konnte uns zeigen, dass statistisch gesicherte Unterschiede in unseren Zahlenreihen nachweisbar sind. Es waren Änderungen an der grössten Ausdehnung = G und an der Ablaufzeit = Z zu beobachten: Der nach 24 Std abzulesende Wert G erreichte nicht die Ausdehnung des Normalwertes. Diese Verringerung bedeutet wohl, dass es infolge der veränderten, schnelleren Resorption des Kongorotfarbstoffs aus der Haut nicht mehr zu den dem Normalwert entsprechenden Flächenausdehnung der Reaktion gekommen war. G erreichte demnach nur einen geringeren Wert, der durch die beiden aufeinander senkrecht stehenden Durchmesser des Hautreaktionsherdes bestimmt wurde. Daraus liess sich erkennen, dass die Umstimmungsbehandlung eine veränderte Reaktionslage der Haut schafft, die sich durch unsere KR sichtbar machen liess. Aber auch die Ablesung der Ablaufzeit = Z brachte uns schnellere Resorption des Farbstoffs und wies gegenüber Z vor der Umstimmungsbehandlung signifikante Unterschiede auf. Diese Verkürzung im gesamten Ablauf der KR fassen wir als Ausdruck einer Beschleunigung der Resorptions- und Diffusionsvorgänge in der Haut durch die Wirkung des unspezifischen Mittels auf. Die einzelnen Umstimmungsmittel verhielten sich in der Stärke ihrer Wirkung, wie man an Hand der KR feststellte, gleichwertig, denn es konnte Homogenität in den verschiedenen Gruppen gefunden werden. Die Behandlung mit Pyrifer, Milch, Olobintin 40% und Bory-Gemisch lässt sich daher in der vorliegenden Versuchsanordnung als gleichermassen erfolgversprechend bezeichnen. Bei unseren Fällen stand der Therapieerfolg durch die unspezifische Therapie im Einklang mit der durch die KR nachgewiesenen Resorptionsbeschleunigung in der Haut.

2.) Intracutane Quaddel mit physiologischer Kochsalzlösung.

Zum Studium nachweisbarer Hautveränderungen, wie sie bei der Anwendung der unspezifischen Therapie zu erwarten sind, verwende-

ten wir als nächsten Versuch das Verhalten einer intracutanen Quaddel mit physiologischer Kochsalzlösung, als Quaddelresorptionszeit bezeichnet, nach unspezifischen Massnahmen. Die Methodik dieser Versuche wollen wir zunächst kurz erläutern.

a.) Quaddelresorptionszeit.

Über Untersuchungsergebnisse der Resorptionszeit einer intracutanen Quaddel mit physiologischer Kochsalzlösung berichteten ALDERICHE und MCCLURE bei gesunden und kranken, mit Hautödemen behafteten Kindern. Auf Grund der Untersuchungsergebnisse sollte ein Einblick in das Wassergleichgewicht der Gewebe gewonnen werden und die genannten Autoren kamen zu folgenden Schlüssen: 1. Je grösser das Ödem, desto kürzer ist die Quaddelresorptionszeit. 2. Schon einige Tage nach einer Verschlimmerung des Zustandes des Kranken, wobei sich das Ödem vergrössert, tritt eine Verkürzung der Quaddelresorptionszeit ein. 3. Es lässt sich ein gewisser Parallelismus zwischen der ausgeschiedenen täglichen Urinmenge und der Quaddelresorptionszeit nachweisen.

Die Autoren fanden aber auch, dass bei einer ganzen Reihe von Fällen ohne die geringste Spur von Ödemen dennoch eine verkürzte Quaddelresorptionszeit vorhanden war. Es lag aber bei diesen Kindern jeweils irgendeine Erkrankung vor. Die Autoren fanden dieses Symptom der verkürzten Quaddelresorptionszeit zum Beispiel bei Herzkrankheiten, nach Scharlach, nach Äthernarkosen. Verff. vermuteten dabei, dass in diesen Fällen irgendeine örtliche oder allgemeine Intoxikation das auslösende Moment sein könnte. Weiterhin beobachteten sie oft verschieden rasche Resorption an verschiedenen Körperstellen. Es ist nötig festzustellen, dass in solchen Fällen die Verhältnisse im allgemeinen ungefähr dieselben waren, das heisst dass weder an den Armen noch an den Beinen Ödeme vorhanden waren. Nachuntersuchungen anderer Autoren bestätigten diese interessanten Beobachtungen vollständig, konnten jedoch den Mechanismus der Quaddelresorptionszeit und insbesondere das merkwürdige Verhalten einer verkürzten Quaddelresorptionszeit bei nichtödematösen Kindern keineswegs aufklären.

Verff. stellten ihre Ansichten über die Entstehungsweise der Ödeme wie folgt dar: Ein Ödem ist eine Ansammlung einer pathologisch grossen Wassermenge in den Geweben, deren Rolle dabei eine aktive oder passive sein kann. Würde man annehmen, dass die Rolle der Gewebe eine aktive ist, so müsste man in der Zeit, in der das Ödem im Wachstum begriffen ist, eine verkürzte Quaddelresorptionszeit erwarten. Dagegen müsste die Quaddelresorptionszeit entweder eine verlangsamte oder normale sein, wenn die Rolle der Gewebe nur eine passive wäre. Da indessen bei allen ödematösen Zuständen eine verkürzte Quaddelresorptionszeit zu beobachten ist, nehmen die Autoren an, dass dem Gewebe beim Entstehen der Ödeme eine aktive Rolle zufällt. Wenn also das geschwollene Gewebe das intracutan einverleibte Wasser schneller an sich reisst, als das normale, dann muss es eine grössere Affinität zum Wasser im allgemeinen haben. Das erkrankte Gewebe muss folglich das in den Blutgefässen

vorhandene Wasser ebenfalls gierig an sich ziehen. Man kann also sagen, dass die Rolle der Gewebe in der Entstehung des Ödems eine ausgesprochen aktive ist. Die Resorptionszeit einer intracutan angelegten Kochsalzquaddel ist, wie auch noch aus den Defunden folgender Autoren hervorgeht, ein empfindliches Reagens auf Verschiebungen und Veränderungen des Wasserhaushaltes der Haut und damit eine Methode um funktionelle Veränderungen der Haut nachzuweisen.

Hier sei eingefügt, dass SCHMÜCKING, SCHMERMUND, KÜNKEL und KÜCHMEISTER die Bestimmung der Quaddelresorptionszeit mit Hilfe von radioaktiver Kochsalzlösung durchführten, um damit die Schwierigkeiten, die dadurch entstehen, dass die Quaddelresorptionszeit im Einzelfalle palpatorisch nicht genau bestimmt werden kann, aus dem Weg zu räumen. Wir möchten diesem Vorgehen seinen Wert nicht abstreiten, sind aber überzeugt, dass bei genügender Beachtung der erforderlichen Palpationstechnik und deren Ausführung durch immer den gleichen Untersucher, eine genügende Genauigkeit gesichert ist.

Weitere Untersuchungen mit der Quaddelresorptionszeit wurden von einer Reihe von Autoren vorgenommen. Eine Herabsetzung der Quaddelresorptionszeit fanden BACKER bei Diphtherie und Scharlach. HARRISON bei lobärer Pneumonie und KUNDE bei verschiedenen Ödemzuständen. Auch bei Ekklampsie wurde von LASH, bei Scharlach von LOVETT und bei herzkranken Kindern von OLMSTED eine Verkürzung der Quaddelresorptionszeit gefunden. GUGGENHEIMER und HIRSCH veröffentlichten eine ähnliche Methode mit Normosallösung, bei der sie zu den gleichen Resultaten wie obengenannte Autoren kamen. Die Abhängigkeit der Quaddelresorptionszeit vom Wassergehalt der Gewebe ist aus den Untersuchungen von LEONHARD, sowie aus den Ergebnissen von BECK ersichtlich, die beide nachweisen konnten, dass sich die Quaddelresorptionszeit beim normalen Menschen in verschiedenen Lebensaltern ändert und mit steigender Altersstufe sich verlängert. LEONHARD konnte feststellen, dass beim Säugling die Quaddelresorptionszeit 29 min, beim Kleinkind 34 min und beim Schulkind 52 min beträgt. LESZCZYNSKY und BLATT, sowie PERUTZ und GUTTMANN untersuchten mit dieser Methode dermatologische Fälle, insbesondere beschäftigte sie das Verhalten der Quaddelresorptionszeit bei Dermatitis herpetiformis DÜHRING und Pemphigus vulgaris; dabei in Frage kommende Zusammenhänge konnte NADEL auf Grund seiner Beobachtungen ablehnen.

Es wird von PERUTZ betont, dass die ALDERICHE-MCCLUREsche Probe nicht qualitativ oder gar quantitative Veränderungen im Wassergehalt der Haut aufdeckt, sondern nur eine Änderung der Quellbarkeit der dafür in Betracht kommenden Hautkolloide anzeigt. Die Frage, ob es zwischen Quaddelresorptionszeit und dem Verhalten der Blutgefäße der Haut einen Zusammenhang gibt und weiterhin, ob fieberhafte Erkrankungen und das vegetative Nervensystem, insbesondere dessen Hautabschnitt, einen Einfluss auf die Reaktion besitzen, konnte NADEL klären. Er beobachtete Verkürzungen der Quaddelresorptionszeit und wies nach, dass Einflüsse von seiten des vegetativen Nervensystems, thermische oder pharmakologische, lokal applizierte Reize und fieberhafte Zustände, die eine deutliche Beeinflussung der Fähigkeit der Gewebe im Sinne einer beschleunigten Wiederherstellung der Isotonie, hervorrufen, von grundlegender Bedeutung für die Frage sind. Im wesentlichen werden also die peripheren Durchblutungsverhältnisse in der Haut und die Tonusverhältnisse der sympathischen und parasympathischen Fasern die Quaddelresorptionszeit bestimmen.-In dieser Richtung

ind auch Untersuchungen von ADLERSBERG und PERUTZ zu werten, die ei der lokalen Anwendung von Stoffen, die die Gefässe erweitern (Xylol) beziehungsweise verengern (Chloräthyl) eine Beschleunigung, beziehungsweise eine Verzögerung der Kochsalzquaddel feststellten. Mit vom Blut her zur Wirkung kommenden Stoffen gelang erif bei Amylnitritinhalation, Theophyllin- und Pituitrininjektionen eine Resorptionsbeschleunigung nachzuweisen. Da aber bei en beiden letzteren Stoffen trotz Gefässverengung eine Beschleunigung eintrat, nehmen Verff. eine extravasal zu lokalisierende Komponente an, die als "Gewebsfaktor", neben dem "Gefässfaktor", im Schrifttum bekannt geworden ist. Der Gewebsfaktor bedingt die "Änderung der Gewebsdurchlässigkeit" und ist als einer der Faktoren zu bewerten, die die Hautresorption beeinflussen. Es ist daher der Resorptionsablauf in der Haut, wie MONCORPS annimmt, von aktiven Zelleistungen abhängig. In diesem Zusammenhang muss man sich der neuen Gesichtspunkte erinnern, die heute unsere Kenntnisse über das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System für diese Frage gebracht haben und die die Bedeutung des Gewebs-Gefässfaktors in einem neuen Licht erscheinen lassen. Diese Annahme begründet die Untersuchungen von SUMMA und VOLPICELLI, die über den Einfluss künstlichen Fiebers auf die Antimucinaseaktivität der Haut berichten und bei künstlich ausgelöstem Fieber auf der Höhe des Fiebers eine Verminderung der Hyaluronidaseausbreitung unter der Haut beobachteten. Verff. stellen sich auf den Standpunkt, dass durch Reize auf die Nebennierentätigkeit allmählich eine Unterbrechung der Hyaluronidasewirkung eintritt. Hyaluronidase kommt bekanntlich in zahlreichen Geweben vor, wo sie, wahrscheinlich hormonal beeinflusst, durch Zustandsänderungen der Hyaluronsäure den Wasserhaushalt und den Nährstoff- und Flüssigkeits-transport zwischen den Zellen steuert.

Der Bedeutung der Zwischenhirn-Hypophysenregulation für den Flüssigkeitshaushalt muss, wie KORTING berichtet, ein besonderes Augenmerk geschenkt werden. Eine Resorptionsbeschleunigung durch Pituitrin beziehungsweise durch Thyreoidingaben gelang ADLERSBERG und PERUTZ nachzuweisen, die auch eine Hemmung der Pituitrinwirkung durch Hirnrindennarkotika und Hirnstammschlafmittel beobachteten. Von einer Reihe von Autoren jedoch wurde kein Einfluss auf den Ablauf der Kochsalzquaddel bei dieser Versuchsanordnung gesehen. Auch HEINSEN, der sich in jüngster Zeit mit dieser Frage beschäftigte, konnte noch keinen klaren Einblick in die Wirkung dieser Stoffe auf die Kochsalzquaddel gewinnen. Sehr wichtig ist nun aber die Mitteilung von SULZBERGER, HERRMANN, BAER und MILBERG, die sich dem Studium der Wirkung von ACTH und Cortison auf physiologische Funktionen der Haut widmeten und dabei u.a. eine Verkürzung der Kochsalzquaddelresorptionszeit während und nach dieser Behandlung feststellten. Man kann wohl mit ADLERSBERG und PERUTZ sagen, dass für einen an der äussersten Körperperipherie ich abspielenden Vorgang, wie die Resorption einer intracutanen Kochsalzquaddel, ein fein arbeitender Regulationsmechanismus in Betrieb gesetzt wird, der letzten Endes vom Hirnstamm überwacht wird.

Für unsere Studien über den Nachweis einer veränderten Reaktionslage der Haut durch Beobachtung des Verlaufs der Quaddelresorptionszeit, ist wohl die Feststellung wichtig, dass die pathophysiologischen Vorgänge, die im Gewebe der Haut selbst ablaufen,

vielleicht von grösserer Bedeutung sind, als die an den Gefässen. Um die Lebensvorgänge in der Haut, die bis jetzt ein noch wenig geklärtes und äusserst kompliziertes Problem darstellen, zu beobachten, können wir verschiedene Teilgeschehen studieren und aus den Veränderungen Schlüsse ziehen. Vor allem sind es die Diffusions- und Resorptionsvorgänge der Haut, die etwas über ihren funktionellen Zustand aussagen. Änderungen der Diffusions- und Resorptionsvorgänge der Haut versuchten wir bei den folgenden Untersuchungen nach Anwendung unspezifischer Massnahmen mit Hilfe der Kochsalzquaddelresorptionszeit (QD) sichtbar zu machen und nachzuweisen.

b.) Nachprüfung der Quaddelresorptionszeit.

Bei Untersuchungen mit der Quaddelresorptionszeit (QD) ist zu beachten, dass der menschliche Organismus, und damit auch das Hautgewebe, bestrebt sind, auf Grund physikalischer Gesetze die Gewebsflüssigkeit in einem Zustand der Isotonie zu erhalten. Um eine intracutane Quaddel zu erzeugen, müssen wir die Flüssigkeit unter ziemlich hohem Druck in die Haut einspritzen. Die Flüssigkeit, die sich unter hohem Druck im Gewebe befindet, wird daher in Richtung des geringsten Druckes in die Umgebung vordringen. Je nach der Breite der Gewebsspalten, von denen die Quaddel umgeben ist, wird der Zustand der Isotonie im Gewebe in kürzerer oder längerer Zeit erreicht werden.

Es ist daher erforderlich, diese Reaktion an stets gleichartigen Hautpartien und unter immer gleichen Versuchsbedingungen durchzuführen. Unsere Versuchsreihen machten es sich zur Aufgabe nachzuweisen, inwieweit verschiedene, zur Umstimmungsbehandlung angewendete Mittel eine Veränderung der Quaddelresorptionszeit (QD) im Gefolge hatten, unter welchen Bedingungen diese erfolgten und welche Gesetzmässigkeiten sich daraus ergaben.

Zunächst prüften wir die QD in 2 Versuchsreihen nach:

1. Bei gesunden Menschen, das heisst Personen, die keine krankhaften Veränderungen der Haut und der inneren Organe aufwiesen.

2. Wir untersuchten eine Reihe von Hautkrankheiten bezüglich ihres Verhaltens gegenüber dieser Reaktion.

Untersuchungsergebnisse.

Bei 120 Personen (87 Männer und 33 Frauen im Alter von 18 bis 62 Jahren), die keine krankhaften Zeichen an der Haut und den inneren Organen aufwiesen, wurde die Methode von ALDRICHE und MCCLURE nachgeprüft. Bei diesen Personen wurde 0,2 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung von 18 Grad C in die Haut der linken Vorderarmbeugeseite intracutan eingespritzt. Die Injektionen wurden immer unter gleichen Versuchsbedingungen, das heisst immer an der gleichen Stelle, nämlich an der Innenseite des linken Unterarmes, 14 cm oberhalb der Handwurzel, mit derselben Spritze und Nadel und unter gleichem Druck (Zeitdauer der Injektion jeweils 1/4 Minute) ausgeführt. Es entstand auf diese Weise eine typische Intracutanquaddel.

Die Zeit, die bis zur völligen Rückbildung der Quaddel verging, bezeichnen wir als QD = Quaddeldauer oder Quaddelresorptionszeit und verstehen unter QD auch die Reaktion selbst mit ihren Besonderheiten. Die QD wurde vom Beginn der Injektion bis zu dem Zeitpunkt gemessen, der die Haut an der Injektionsstelle wieder völlig normal erscheinen liess und wobei dann der tastende Finger keinerlei Infiltration und Vorwölbung der Haut mehr feststellen konnte. Der Verlauf der QD zeigte infolge der Injektion von 0,2 ccm einer physiologischen Kochsalzlösung zunächst das Entstehen einer halbkugeligen blassen Quaddel der Haut an der Injektionsstelle. Diese begann sich alsbald langsam abzuflachen, sowie allmählich den Farbton der gesunden umgebenden Haut anzunehmen und war nach einer bestimmten Zeit wieder verschwunden, sodass die Haut an der Innenseite des linken Unterarmes nun wieder völlig normale Verhältnisse aufwies; lediglich die feine Marke des Einstichs war dann noch zu erkennen.

Die Zeit, bis die Quaddel sich restlos zurückentwickelt hatte, wurde von uns bei 120 Personen (siehe oben) untersucht. Damit ermittelten wir den Wert der normalen QD, der uns dann als Grundlage für die weiteren Untersuchungen dienen sollte.

Bestimmung des Normalwertes der Quaddelresorptionszeit.

Es liessen sich an Hand der Messungen bei 120 Personen, die als gesund anzusehen waren und die sich aus 87 Männern und 33 Frauen im Alter von 18 bis 62 Jahren zusammensetzten, folgende Werte errechnen:

n = 120
M = 55,52 min
σ = 4,86
m = 0,426
3m = 1,279

Mittelwert: $QD = 55,5 \pm 1,3$ min
(Normalwert)

Das vorliegende Untersuchungsmaterial war homogen; es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen: Männer, Frauen und Altersklassen.

Quaddeldauer bei verschiedenen Haut- und Geschlechtskrankheiten.

Für diese Untersuchungsreihe standen uns 105 Fälle zur Verfügung. Sie unterteilen sich in:

22 Fälle von Ekzem an kleinen umschriebenen Herden
24 " " Lupus vulgaris
5 " " Erythematodes
9 " " Trichophytia profunda
25 " " Psoriasis vulgaris
5 " " Lichen ruber planus
3 " " Alopecia areata
1 Fall " Sklerodermie
1 " " Urticaria
10 Fälle " Lues II.

Bei diesen 105 Fällen untersuchten wir die QD in der gleichen Weise wie bei der 1. Versuchsreihe und errechneten aus unseren Messungen folgende Werte:

n = 105
M = 55,86 min
σ = 1,67
m = 0,163
3m = 0,489

Mittelwert: $QD = 55,9 \pm 0,5$ min

Das vorliegende Untersuchungsmaterial ist homogen; es bestehen keine Unterschiede in den Gruppen, die aus den einzelnen Krankheiten gebildet wurden, M und σ liegen bei jeder Gruppierung nur im Bereich der Zufallsschwankungen.

c.) Quaddelresorptionszeit bei mit umstimmenden Mitteln vorbehandelten Fällen.

Es wurde in einer weiteren Versuchsreihe das Verhalten der QD bei 115 Kranken untersucht, die sich aus den vorgenannten 105 Fällen und weiteren 10 Fällen mit Ekzem in kleinen umschriebenen Herden zusammensetzen (Geschlecht und Lebensalter wurden nicht mehr gesondert beachtet, da oben bereits erfasst). Diese 115 Fälle wurden im Rahmen der entsprechenden Therapie mit einem umstimmenden Mittel behandelt und 5 Tage nach der ersten Injektion des umstimmenden Mittels die QD bestimmt. Bei den Kranken wurden folgende unspezifische Mittel angewendet:

54 Fälle : Pyriferinjektionen
23 " : Milchinjektionen
14 " : Eigenblutinjektionen
19 " : Olobintin 40%-Injektionen
5 " : Bory-Gemisch-Injektionen

Aus den gefundenen Messergebnissen der QD errechneten wir folgende Werte:

Unsere Untersuchungsergebnisse erlaubten bei der statistischen Auswertung unseres Materials 3 Gruppen zu bilden, die als Merkmal die verschiedenen angewendeten Injektionen besitzen:

Gruppe 1 = Pyriferinjektionen

" 2 = Milch- und Borygemisch-Injektionen

" 3 = Eigenblut- und Olobintin-Injektionen.

Es ist also $n = 115 = 54$ (Gruppe 1) + 28 (Gruppe 2) + 33 (Gruppe 3).

1. Pyriferinjektionen:

$n = 54$

$M = 29,537$ min

$\sigma = 1,97$

$m = 0,268$

$t = 3,14$

$m.t = 0,835$

Mittelwert: $QD = 29,5 \pm 0,8$ min

2. Milch- und Borygemisch-Injektionen:

$n = 28$

$M = 31,61$ min

$\sigma = 2,28$

$m = 0,439$

$t = 3,30$

$m.t = 1,448$

" : $QD = 31,6 \pm 1,4$ min

3. Eigenblut- und Olobintin-Injektionen:

$n = 33$

$M = 42,12$ min

$\sigma = 2,28$

$m = 0,409$

$t = 3,26$

$m.t = 1,333$

" : $QD = 42,12 \pm 1,3$ min

.) Signifikante Differenz beim Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Umstimmungsbehandlung:

1. Pyriferinjektionen:

$D = 26,32$ min

$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,06$

2. Milch- und Borygemisch-Injektionen:

$D = 24,25$

$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 1,1$

3. Eigenblut- und Olobintininjektionen:

$D = 13,74$

$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 1,0$

.) 1. Signifikante Differenz beim Vergleich zwischen den Mittelwerten von Gruppe 1 (Pyrifer) und Gruppe 2 (Milch und Bory-Gemisch):

$D = 2,07$

$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 1,44$

2. Signifikante Differenz beim Vergleich der Mittelwerte von Gruppe 1 und Gruppe 2 : Wie in der Untersuchungsreihe 1 liess sich auch in dieser ein sicherer Unterschied in M nachweisen.

3. Signifikante Differenz beim Vergleich zwischen den Mittelwerten der Gruppe 2 und der Gruppe 3: Auch in dieser Untersuchungsreihe liess sich ein echter Unterschied in M errechnen.

Beurteilung der Untersuchungsergebnisse.

Auf Grund unserer Untersuchungsergebnisse und deren statistischen Auswertung fanden wir die QD geeignet, Veränderungen der Reaktionslage der Haut nachzuweisen. Zunächst lieferte uns die Nachprüfung der QD bei 120 gesunden Personen den für unsere weiteren Untersuchungen als Vergleichswert notwendigen Normalwert der QD. Wir errechneten als Normalwert für die QD die Zeit von 55 min ($55,5 \pm 1,3$ min). Diese Zeit stimmt gut mit den Werten überein, die in der Literatur angegeben werden. Wir fanden dabei, dass sich zwischen Männern und Frauen, sowie bei beiden zwischen den Altersstufen von 18 bis 62 Jahren, kein Unterschied im Ausfall der Reaktion nachweisen liess. Weiterhin stellten wir auch keine Beeinflussung der QD durch einige, bedingt durch die gegebene Therapie willkürlich ausgewählte Haut- und Geschlechtskrankheiten fest. Diese letzteren Untersuchungsergebnisse erhielten wir bei 105 Patienten, bei denen folgende Krankheiten keine Beeinflussung der QD zeigten: Ekzem in kleinen umschriebenen Herden, Lupus vulgaris, Erythematodes, Trichophytia profunda, Psoriasis vulgaris, Erythematodes, Lichen ruber planus, Alopecia areata, Sklerodermie, Urticaria und Lues II. Diese eben genannten Kranken und 10 weitere Fälle mit Ekzem in kleinen umschriebenen Herden, wurden einer Umstimmungsbehandlung unterzogen und die QD 5 Tage nach der ersten Injektion des unspezifischen Mittels mit dem Ziel wiederholt, die QD vor und nach diesen therapeutischen Massnahmen und im Vergleich zum Normalwert der QD zu bestimmen. Es gelang uns statistisch gesicherte Unterschiede zwischen dem Ausfall der QD vor und nach der Umstimmungsbehandlung nachzuweisen. Der Unterschied bestand in einer auffälligen Verkürzung der QD nach Umstimmungsbehandlung. Wir sind wohl berechtigt, daraus eine Beschleunigung der Diffusions- und Resorptionsverhältnisse und daher eine Beeinflussung der zu diesem Effekt führenden Vorgänge in der Haut, auf die wir oben schon näher eingegangen sind, abzuleiten. Damit konnte auch der Nachweis erbracht werden, dass die unspezifische Therapie die Resorptionsgeschwindigkeit der Haut beeinflusst und sich der Therapieeffekt zum Teil darauf beziehen lässt. Die angewendete Therapie mit umstimmenden Massnahmen brachte bei allen Fällen auch den gewünschten Erfolg. Angewendet wurden Pyrufer, Milch, Eigenblut, Olobintin 40% und Bory-

emisch in Form von Injektionen in der üblichen Dosierung. Die weitere Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse zeigte nun, innerhalb dieser unspezifischen Mittel, Unterschiede, die auf einen unterschiedlichen Wirkungsgrad hindeuten. Fassen wir unsere angewendeten Mittel in 3 Gruppen zusammen, so erkennen wir zwischen Pyrifer einerseits, Milch und Bory-Gemisch, sowie Eigenblut und Olobintin andererseits statistisch gesicherte Unterschiede. Man darf daraus schliessen, dass Pyrifer, mit der deutlichsten Verkürzung der QD (29,5 min), die stärkste umstimmende Wirkung entfaltet; in absteigender Reihe folgten dann die Gruppe Milch und Bory-Gemisch (QD = 36,1 min) und Eigenblut-Olobintin (QD = 42,1 min), wobei die letzte Gruppe gegenüber Pyrifer am schwächsten wirkt; zwischen Milch-Borygemisch und Eigenblut-Olobintin ist zu Gunsten der ersteren Gruppe ebenfalls ein Unterschied vorhanden. Alle Mittel aber sind mit einer deutlichen Wirkung auf die QD in Form einer Verkürzung ausgezeichnet.

II.

Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit nach paravertebraler Sympathicus-Blockade.

Im Zusammenhang mit unseren vorhergehenden Untersuchungen stellten wir uns die Aufgabe, die Wirkung der Blockade sympathischer Ganglien auf den Verlauf der Kongorotreaktion (KR) und Quaddelresorptionszeit (QD) im Bereich der Haut an den durch die Blockade beeinflussten Extremitäten zu untersuchen. Diese Untersuchungen wurden von uns bei Kranken vorgenommen, die wegen schlecht heilender Ulcera cruris dieser Behandlung unterworfen wurden. Die Grenzstrangblockade, die bekanntlich bei einer Reihe von Erkrankungen erfolgreich ist, wurde von uns durch Injektion von 10-15 ccm einer 1%igen Novocainlösung (auch Symprocain wurde verwendet) paravertebral in Höhe des 1. oder 2. Lumbalsegmentes, um die unteren Extremitäten zu beeinflussen, ausgeführt.

Über die Sympathicus-Blockade liegt von SUNDER-PLASMANN eine ausführliche Darstellung vor; weiterhin gibt MANDL in seiner Monographie (1953) einen umfassenden Überblick, der auch das gesamte neueste Schrifttum berücksichtigt. Der gewünschte Erfolg der Ganglienblockade zeigt sich, wie auch wir immer beobachten konnten, durch Erwärmung und Verminderung der Schweißsekretion (und auch Schmerzbeseitigung) an der, der Seite der Einspritzung entsprechenden Extremität. Im dermatologischen Schrifttum berichtet ALDE über die Behandlung von hartnäckigen Dermatitis der unteren

ren Extremitäten ohne phlebitische Erscheinungen mit dieser Methode, wobei er sehr gute Erfolge erzielte. Verf. nimmt zur Erklärung des bis heute im einzelnen noch ungeklärten Wirkungsmechanismus dieser Therapie die Unterbrechung eines Circulus vitiosus an. Man muss sich dazu vorstellen, dass dieser seinen Anfang nimmt bei einem geschädigten Venensegment, von dem aus vasomotorische Reflexphänomene, wie Gefäßspasmen und verstärkte Schweisssekretion einerseits oder Vasodilatation andererseits, ausgelöst werden. Es handelt sich also, wie Verf. meint, um die Ganglienblockbehandlung eines "Kausalgie-Status". Weitere Mitteilungen über diese Behandlungsmethode liegen von BLOCK, JOHN, BOMMER und RAUHUT, EHRLING und THIELE vor, die übereinstimmend gute Erfolge bei entsprechenden Hautkrankheiten berichten. Bei hartnäckigen Ulcera cruris erreichten wir oft einen sehr guten Heilerfolg nach ein- oder mehrmaliger Anwendung der Sympathicus-Blockade. SCHMÜCKING berichtet in diesem Zusammenhang über den Einfluss von Novocain-Blockaden auf die Quaddelresorptionszeit, die auf die entstehende Hyperämie mit einer Verkürzung reagiert.

Die Durchführung unserer Untersuchungen wurde bei 16 Fällen von Ulcus cruris vorgenommen. Wir legten vor Ausführung der Injektion und nochmals 3 Stunden nach durchgeführter Blockade, wie oben beschrieben, die Hautreaktion mit der KR an und prüften gleichzeitig die QD; die jeweils deutlich nachweisbare Temperaturerhöhung der Haut an der Extremität zeigte den eingetretenen Effekt der Sympathicus-Blockade an. Wir wählten für die Anlegung der KR und QD die Innenseite des Oberschenkels und legten die Reaktionen an 10 cm auseinander liegenden Hautstellen an. Die statistische Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse zeigte folgende Werte:

KR vor der Sympathicus-Blockade:

a: n = 16	b: n = 16	Z: n = 16
M = 2,06 cm	M = 2,50 cm	M = 59,93 Std
σ = 0,097	σ = 0,075	σ = 2,86
m = 0,02425	m = 0,0194	m = 0,715
t = 3,58	t = 3,58	t = 3,58
m.t = 0,086	m.t = 0,064	m.t = 2,559

Mittelwerte: $KR: G = 2,0 \pm 0,09 : 2,5 \pm 0,06$ cm

$Z = 59,9 \pm 2,6$ Std

Der Vergleich zwischen diesen gewonnenen Werten bei der KR und dem Normalwert ergibt keinen sicheren Unterschied, denn es wurde errechnet:

a: D = 0,06	b: D = 0,002	Z: D = 0,47
t · σ_{Diff} = 0,1098	t · σ_{Diff} = 0,1159	t · σ_{Diff} = 0,999

KR nach der Sympathicus-Blockade:

a: n = 16	b: n = 16	Z: n = 16
M = 1,34 cm	M = 1,89 cm	M = 32,37 Std
σ = 0,10	σ = 0,12	σ = 5,265
m = 0,025	m = 0,030	m = 1,316
t = 3,58	t = 3,58	t = 3,58
m.t = 0,089	m.t = 0,107	m.t = 4,711

Mittelwerte: KR: $G = 1,3 \pm 0,09 : 1,9 \pm 0,1 \text{ cm}$
 $Z = 32,4 \pm 4,7 \text{ Std}$

Der Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Sympathicus-Blockade ergibt:

a: $D = 0,72 \text{ cm}$ b: $D = 0,61 \text{ cm}$ Z: $D = 27,56 \text{ Std}$
 $t \cdot \phi_{\text{Diff}} = 0,3597$ $t \cdot \phi_{\text{Diff}} = 0,01155$ $t \cdot \phi_{\text{Diff}} = 5,445$

QD vor der Sympathicus-Blockade: $n = 16$
 $M = 54,56 \text{ min}$
 $\phi = 2,96$
 $m = 0,74$
 $t = 3,58$
 $m \cdot t = 2,649$

Mittelwert: $QD = 54,6 \pm 2,6 \text{ min}$

Der Vergleich zwischen dem gefundenen Wert der QD und dem Normalwert ergibt keinen statistisch gesicherten Unterschied.

QD: $D = 0,96$
 $t \cdot \phi_{\text{Diff}} = 3,825$

Bei unseren 16 Fällen entspricht also die QD dem Normalwert.

QD nach der Sympathicus-Blockade: $n = 16$
 $M = 29,62 \text{ min}$
 $\phi = 5,20$
 $m = 1,30$
 $t = 3,58$
 $m \cdot t = 4,654$

Mittelwert: $QD = 29,6 \pm 4,7 \text{ min}$

Der Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Sympathicus-Blockade ergibt: QD: $D = 24,34 \text{ min}$
 $t \cdot \phi_{\text{Diff}} = 4,95$

Beurteilung der Ergebnisse.

Überblicken wir unsere Untersuchungsergebnisse und die statistische Auswertung der gemessenen Werte, so lässt der Ausfall der KR und QD vor und nach der Sympathicus-Blockade am gleichen Patienten bei 16 Fällen von Ulcus cruris folgende Beurteilung zu: Bei den unbehandelten Fällen entspricht die KR und QD dem Normalwert. Nach Anwendung der Sympathicus-Blockade zeigen die KR und QD auffällige, statistisch gesicherte Unterschiede, die sich jeweils als Verkürzung darstellen. Der Ablauf der Reaktionen erfuhrt also eine lebhaftete Beschleunigung durch die Wirkung der Sympathicus-Blockade auf die Reaktionslage der Haut. Diese Befunde stehen im Einklang mit den erzielten therapeutischen Erfolgen.

III.

Untersuchungen über das Verhalten der Komoro Reaktion und der Quaddelresorptionszeit nach indirekter Röntgenbestrahlung des Sympathicusgrenzstranges.

Eine weitere Untersuchungsreihe beschäftigte uns mit der Prü-

fung des Verhaltens der KR und QD bei Kranken nach Anwendung einer indirekten Röntgenbestrahlung des Sympathicusgrenzstranges. Bei dieser von PAUTRIER eingeführten Behandlungsmethode handelt es sich um eine Beeinflussung des Sympathicus durch Röntgenbestrahlung der entsprechenden Wirbelfelder mit mittelharter bis harter Strahlung. BODE berichtete zusammenfassend über diese Behandlungsmethode und ihre Erfolge bei Hautkrankheiten, insbesondere bei Lichen ruber planus. Wir führten bei 10 Fällen (5 Kranke mit Lichen ruber planus, 3 mit Sklerodermie und 2 Patienten mit universellem Pruritus) diese Bestrahlung der entsprechenden Wirbelfelder mit 2 mal 200 r (70-100 kV, 3mm Al HWS) durch. Die Behandlungsergebnisse waren bei unseren Fällen befriedigend.

Bei diesen Kranken beobachteten wir nun das Verhalten der KR und QD vor und nach der Bestrahlung. Die Reaktionen wurden an der Haut der Innenseite der Oberschenkel angelegt, in der gleichen Weise wie oben bereits beschrieben. Die statistische Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse zeigte folgende Werte: KR und QD vor Röntgenbestrahlung des Sympathicusgrenzstranges:

KR: a:	b:	Z:
n = 10	n = 10	n = 10
M = 2,01 cm	M = 2,51 cm	M = 55,50 Std
σ = 0,086	σ = 0,166	σ = 3,78
m = 0,027	m = 0,052	m = 1,192
t = 4,09	t = 4,09	t = 4,09
m.t = 0,110	m.t = 0,213	m.t = 4,875
Mittelwerte:	KR: $G = 2,0 \pm 0,1 : 2,5 \pm 0,2$ cm	Z: $G = 55,5 \pm 4,9$ Std

QD:	
n = 10	
M = 56,40 min	
σ = 2,41	<u>QD = 56,4 $\pm$ 3,1 min</u>
m = 0,760	
t = 4,09	
m.t = 3,108	

Vergleich mit dem Normalwert ergibt keine Unterschiede, denn es wurde errechnet:

KR:	a:	b:	D = 0,008 cm	Z:	D = 4,04 Std
	t. σ_{Diff} = 0,137	t. σ_{Diff} = 0,149		t. σ_{Diff} = 4,8	
QD:	D = 0,88 min				
	t. σ_{Diff} = 5,54				

KR und QD nach Röntgenbestrahlung des Sympathicusgrenzstranges:

KR:	a:	b:	Z:
n = 10	n = 10	n = 10	n = 10
M = 1,96 cm	M = 2,40 cm	M = 41,50 Std	M = 41,50 Std
σ = 0,1	σ = 0,158	σ = 5,76	σ = 5,76
m = 0,031	m = 0,049	m = 1,817	m = 1,817
t = 4,09	t = 4,09	t = 4,09	t = 4,09
m.t = 0,127	m.t = 0,200	m.t = 7,432	m.t = 7,432

Mittelwerte: KR: $G = 2,0 \pm 0,1 : 2,4 \pm 0,2 \text{ cm}$
 $Z = 41,5 \pm 7,4 \text{ Std}$

QD:
 $n = 10$
 $M = 46,00 \text{ min}$
 $\sigma = 3,28$
 $m = 1,034$ $QD = 46,0 \pm 4,2 \text{ min}$
 $t = 4,09$
 $m.t = 4,230$

Die Prüfung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten vor und nach der Röntgenbestrahlung des Sympathicusgrenzstranges zeigt folgende Rechnung:

KR: a: $D = 0,05 \text{ cm}$	b: $D = 0,11 \text{ cm}$	Z: $D = 14,0 \text{ Std}$
$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,146$	$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,080$	$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 7,586$
QD: $D = 10,40 \text{ min}$		
$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 4,489$		

Es besteht kein Unterschied bei a; bei b, Z und QD sind signifikante Unterschiede vorhanden.

Beim Vergleich der Mittelwerte nach der Bestrahlung und des Normalwertes liess sich errechnen:

KR: a: $D = 0,66 \text{ cm}$	b: $D = 0,62 \text{ cm}$	Z: $D = 15,03 \text{ Std}$
$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,06$	$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,070$	$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 1,272$
QD: $D = 10,01 \text{ min}$		
$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,93$		

Zwischen den Mittelwerten der KR und QD nach der Bestrahlung und des Normalwertes zeigen sich jeweils echte Unterschiede.

Beurteilung der Ergebnisse.

Aus unseren Untersuchungsergebnissen geht hervor, dass statistisch gesicherte Unterschiede eine veränderte Reaktionslage der Haut nach einer Röntgenbestrahlung des Sympathicusgrenzstranges an der entsprechenden Extremität bei 10 Patienten nachweisen liessen. Die Veränderungen zeigten sich als Beschleunigung, das heisst alle Reaktionen liefen schneller als normal ab. Das bedeutet, wie oben dargelegt, ebenfalls wieder, dass die Resorptionsgeschwindigkeit der Haut durch diese Massnahme gesteigert wurde. Diese Befunde stehen im Einklang mit den therapeutischen Erfolgen, die wir mit dieser Methode bei unseren Kranken erzielten.

IV.

Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit nach Röntgenbestrahlung der Haut.

a.) Röntgenstrahlen als unspezifische Reaktion.

Die schädigende Wirkung der Röntgenstrahlen, eine Wellen- oder Quantenstrahlung, auf den lebenden Organismus wurde sehr früh nach Einführung der Strahlen in die Hilfsmittel der klinischen Untersuchungsmethoden beobachtet und bekanntlich zur Therapie auf

Grund der Radiosensibilitätsunterschiede zwischen gesunden und kranken Geweben ausgenutzt. Die biologischen Strahlenwirkungen sind seitdem der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen, die die Vorgänge vor und nach der Strahlenwirkung im Gewebe erforschen. Viele neue Einblicke in dieses Gebiet sind in den letzten Jahren gewonnen worden. Die Wirkung der Röntgenstrahlen wird heute so aufgefasst, dass Strahlenquanten auf die Moleküle der Zellen treffen, dabei Elementarteilchen auslösen und je nach der Geschwindigkeit eine verschieden grosse Zahl von Zusammenstössen bewirken (Treffertheorie). Die Energie wird an die Moleküle und Atome abgegeben und die treffertheoretische Betrachtungsweise besagt, dass durch einen wirksamen Treffer die sichtbaren Strahleneffekte, die wir kennen, verursacht werden.

Neben der direkten biologischen Wirkung der Röntgenstrahlen kennen wir auch eine indirekte, die sogenannte Allgemeinwirkung, die sehr umfangreich und vielseitig ist. Starke Dosen von Röntgenstrahlen führen, solange sie den Zell- und Kernzerfall steigern insbesondere bei Zuständen pathologischer Zellwucherung (Leukämie u.a.) zunächst zu einer sehr gesteigerten Harnsäure und Phosphorsäureausscheidung, wie KONIGER bemerkt. Sehr bald kann man aber an der nachfolgenden Abnahme der Harnsäureausscheidung erkennen, dass der Kernzerfall und die Zellneubildung beschränkt wird. Auch der Grundsatz wird durch mässige Dosen von Röntgenstrahlen meist gehemmt, nur bei der Leberbestrahlung erhöht. Bei der näheren Untersuchung der Allgemeinwirkungen der Röntgenstrahlen fand sich nun eine weitgehende Verwandtschaft der Strahlenwirkungen mit den Wirkungen der parenteralen Proteinkörpertherapie. Eingehende Untersuchungen über die Beeinflussung des Säure-Basengleichgewichtes des Blutes verdanken wir KROETZ. In den ersten Stunden besteht Acidose, nach 5-24 Stunden entwickelt sich eine Alkalose. Die CO₂-Bindungsfähigkeit des Blutes (die Alkalireserve) ist anfangs vermindert, später erhöht.

Mit der vielseitigen Umanderung des Organismus durch die Röntgenstrahlen sind auch mancherlei anregende Wirkungen auf einzelne Körpergewebe verbunden und es ist von vielen Autoren der Versuch unternommen worden, den Strahlen auch direkte Reizwirkung auf die betreffenden Zellen zuzuschreiben. Bei näherer Untersuchung haben sich aber bisher überall primäre Schädigungen als Ursache für die angenommene direkte Reizung ergeben. Auch die kleinsten Dosen von Röntgenstrahlen rufen, sofern sie überhaupt noch wirksam sind, wahrscheinlich zunächst immer eine begrenzte Schädigung hervor; erst der durch die zerstörende Einwirkung der Strahlen hervorgerufene örtliche Gewebszerfall ist es, der sekundär auch im Sinne von Reizwirkungen verbreitete Umstimmung zur Folge hat.

Einen weiteren Beweis für die Wirkung ionisierender Strahlen als unspezifischer Reiz auf den Organismus, der dementsprechend unspezifische Reaktionen hervorruft, erbrachte MAURER durch Untersuchungen von Patienten nach therapeutischen Röntgentiefenbestrahlungen. Er beobachtete nach diesen Bestrahlungen das Auftreten von Adenosintriphosphorsäure (ATP) im Plasma innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Bestrahlung, während die ATP im Vollblut einen deutlichen Abfall zeigte. Diese Ergebnisse stimmen mit gleichartigen ATP-Untersuchungen, die bei der Prüfung des Verhaltens der ATP unter Stress-Bedingungen im Pyriferschok gewonnen wurden, überein. Während nämlich der ATP-Spiegel im Vollblut innerhalb der ersten 4 Stunden nach der intravenösen Injektion von 50 E Pyrifer absank, kam es gleichzeitig mit dem Anstieg der ATP im Plasma zu einer Vermehrung des Kaliumgehaltes im Serum. Beide

Orgänge sind als Ausdruck einer Störung der physiologischen Permeabilität der Erythrocytenmembran anzusprechen. Schon früher wurde dieser (Schutz-)Effekt von MENKIN bei Untersuchungen mit unspezifischen bakteriellen pyrogenen Reizstoffen beobachtet. Erf. ist auf Grund der vorliegenden Untersuchungen der Ansicht, dass die Röntgenstrahlen, ebenso wie jeder andere unspezifische Reiz, gleichfalls die Bildung sogenannter sekundärer (endogener) Reizstoffe verursacht, die zu Störungen der physiologischen Funktionen verschiedener Art führen. Zu diesem Analogieschluss berechtigt Verf. noch folgender Versuch: Bei Gaben von 17-oxy-11-dehydrocorticosteronacetat (Cortison F), wie Verf. weiter mitteilt, kommt es im Anschluss an die Bestrahlung nicht zu dem vorher gesehenen Anstieg des Serum-Kalium und der ATP im Plasma; dabei wurde der eigentliche Ablauf der Reaktion des ATP im Vollblut in keiner Weise beeinflusst.

b.) Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit in röntgenbestrahlter Haut.

Nach den einleitenden Betrachtungen über die Eigenschaften der Röntgenstrahlen im Sinne der unspezifischen Therapie zu wirken, wollen wir über Untersuchungen berichten, die das Verhalten der KR und QD in mit Röntgenstrahlen behandelten Hautstellen prüften. Unsere Versuchsanordnung gestaltete sich wie folgt:

Die Hautreaktionen wurden bei 100 Kranken an der Beugeseite des linken Unterarmes angestellt. Dabei wurde die Beugeseite des linken Unterarmes 48 Std vorher mit 180 r (80 kV, 4 mA, 1 mm Al HWS) bestrahlt. Die Haut zeigte bei allen Fällen an den Unterarmen keine krankhaften Veränderungen. Auch ein Strahlenerthem war nicht nachweisbar. Die 100 Patienten, die wir beobachteten, waren an Ekzem erkrankt; die Ekzemherde lagen jedoch immer weit von der Gegend des linken Unterarmes, sodass keine Beeinflussung unserer Reaktionen durch krankhafte Hautveränderungen am Ort der Injektion zu befürchten war. Zudem handelte es sich bei unseren Fällen jeweils um Ekzemscheinungen an kleineren umschriebenen Herden. Wir versuchten eine vermutete veränderte Reaktionslage der Haut im Bereich der erfolgten Röntgenbestrahlung mit der KR und QD nachzuweisen. Folgende Werte erhielten wir bei der statistischen Auswertung unserer Messergebnisse:

KR und QD nach der Röntgenbestrahlung am linken Unterarm:

R:	a:	n	b:	n	Z:	n
	M	= 1,34 cm	M	= 1,88 cm	M	= 44,43 Std
	σ	= 0,243	σ	= 0,315	σ	= 6,72
	m	= 0,0243	m	= 0,0215	m	= 0,672
	t	= 3,08	t	= 3,08	t	= 3,08
	m.t	= 0,0739	m.t	= 0,067	m.t	= 2,069

Mittelwerte: $G = 1,3 \pm 0,07 : 1,9 \pm 0,067 \text{ cm}$
 $Z = 44,4 \pm 2,1 \text{ Std}$

QD: n = 100

M = 39,51 min

$\sigma = 24,78$

m = 2,478

t = 3,08

m.t = 7,632

Mittelwerte: $QD = 39,5 \pm 7,6 \text{ min}$

Die gewonnenen Mittelwerte wurden mit dem Normalwert der KR und QD verglichen und folgende Werte errechnet:

KR: a: D = 0,66 b: D = 0,62 Z: I = 15,03
 $t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,06$ $t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 0,070$ $t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 1,272$

QD: D = 10,01

$t \cdot \sigma_{\text{Diff}} = 6,93$

Der dargestellte Vergleich der Mittelwerte der KR und QD nach Röntgenbestrahlung der Haut am linken Unterarm bei 100 Patienten mit den Mittelwerten der Normalreaktion, zeigt uns die statistische Signifikanz der gefundenen Unterschiede der KR und QD, die nach der Röntgenbestrahlung deutlich verkürzt sind.

Damit wurde der Nachweis erbracht, dass der Abtransport des Farbstoffs schneller vollzogen wurde, also eine beschleunigte Resorption des Kongorots erfolgte. Auch die Kochsalzquaddel wurde beschleunigt resorbiert. Für diese veränderte Reaktionslage der Haut, die sich gegenüber dem Normalwert der Reaktionen durch Beschleunigung der Diffusions- und Resorptionsvorgänge der Haut kenntlich macht, sehen wir die Ursache in der erfolgten Röntgenbestrahlung. Die Eigenschaft der Röntgenstrahlen auch als unspezifischer Reiz zu wirken, wie wir oben gesehen haben, dürfen wir für die nachgewiesene veränderte Reaktionslage der Haut verantwortlich machen. Wir sind wohl berechtigt, den therapeutischen Erfolg, den wir bei lokaler Röntgenbestrahlung von bestimmten Hautkrankheiten kennen, zum Teil durch diesen Effekt zu erklären und in Erweiterung unserer Kenntnisse über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die Haut diesen als unspezifischen Reiz im Sinne der Umstimmungsbehandlung zu deuten.

V.

Untersuchungen über das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit in lichtbestrahlter Haut.

Weitere Untersuchungen beschäftigten uns mit der Aufgabe, das Verhalten der KR und QD in mit Ultraviolettlicht bestrahlter Haut zu prüfen. Zunächst sollen einige Bemerkungen über die Wirkung der Lichtstrahlen als unspezifischer Reiz angeschlossen werden.

a.) Lichtstrahlen und unspezifische Reaktion.

Wenn ein Kranker Lichtstrahlen in der von BERNHARD, ROLLIER u.a. entwickelten Weise ausgesetzt wird, so kommen gewisse Systemveränderungen vor, die in vieler Hinsicht sehr der Reaktion ähneln, die wir als unspezifische Reaktion kennengelernt haben. ROLLIER beobachtete eine Zunahme der Erythrocyten, sowie des Hämoglobins und der Eosinophilen, und D'OELESNITZ stellte Veränderungen in der Temperatur, der Respiration und der Blutcytologie nach Sonnenbestrahlung fest. Wie POTTENGER zeigte, übt das Sonnenlicht keine spezifische Wirkung auf die Tuberkulose aus. Bei der Lungentuberkulose zum Beispiel ist sie nur ein Reizmittel ähnlich vielen anderen unspezifischen Mitteln, die eine Herdreaktion verursachen und dadurch den Prozess beeinflussen können. Es ist wahrscheinlich, dass man, statt die Ursache der therapeutischen Wirkung des Sonnenlichts in irgendeiner hypothetischen inneren Sekretion der Haut, die den ganzen Organismus anregt, zu suchen, sie viel einfacher finden wird, wenn man bedenkt, dass die Wirkung der Sonnenstrahlen auf die Hautgewebe eine milde, oder je nach dem Grad der Einwirkung, eine schwere Art von unspezifischem Schock hervorbringt. Wir wissen aus einer Arbeit von PFEIFFER, dass Verbrennungen in diesem Sinne wirken können. Zwischen dem Erythem einer durch Hitze verursachten Verbrennung und dem durch Sonnenlicht bedingten ist, was die Wirkung auf den Organismus betrifft, nicht viel Unterschied. Der Schock nach Verbrennungen, oder nach photodynamischen Mitteln, wie sie V. TAPPEINER einführte und erforschte, muss hier gleichfalls erwähnt werden. Die epithelialen Gewebe werden hyperämisch und die Absorption ist beschleunigt. Es werden dabei Proteinspaltprodukte in den Kreislauf geschwemmt. Durch die aus der Haut stammenden Proteinspaltprodukte ist der Organismus natürlich in typischer unspezifischer Weise angeregt und die Wirkung auf das hämatopoetische System, auf die Reizbarkeit der Nerven und auf den allgemeinen Stoffwechsel ist ähnlich derjenigen, die wir bei den anderen unspezifischen Reaktionen gesehen haben (SINGER, POTTENGER).

Die Wirkung einer Sonnenlichtbehandlung auf das Entstehen einer Herdreaktion kann am besten beleuchtet werden, wenn man die Wirkung auf einen tuberkulösen Herd verfolgt, wie bei Lupus vulgaris. Selbst wenn alle direkten Wirkungen der Strahlen durch schwarzes Papier ausgeschlossen werden, pflegt eine Lupusveränderung mit einer typischen Herdreaktion nach einem allgemeinen Sonnenbad zu reagieren, genau so wie nach Milchinjektionen und anderen unspezifischen Reizen. Aus diesen Überlegungen geht wohl hervor, dass es berechtigt erscheint, die Wirkung des Sonnenbades und damit auch der Ultraviolettlichtstrahlen als eine Reaktionsänderung des Organismus im Sinne einer Leistungssteigerung anzuprehen, die wir als Umstimmungsbehandlung dann auch bei entsprechenden Hautkrankheiten anwenden können. Bekanntlich erzielen wir damit oft ausgezeichnete Heilerfolge.

Andererseits sollte man sich Überlegen, ob man hier einen Zusammenhang zwischen dem günstigen Einfluss einer dosierten Sonnenbestrahlung auf die extrapulmonalen Formen der Tuberkulose und den Erfolgen der modernen internen Lupusbehandlung mit Vitamin D₂ (Vigantol forte) erkennen kann. Wir verdanken WINDAUS und seiner Schule im wesentlichen die Aufklärung der chemischen Konstitution des antirachitischen Vitamins und seine Synthetisierung als D₂. Es ist nun auch ein in der menschlichen Haut vorkommendes Provitamin (7-Dehydrocholesterin - Provitamin D) bekannt, das durch ultraviolettes Licht in Vitamin D umgewandelt wird. Unter der Einwirkung

von ultravioletten Strahlen entsteht wohl aus den in der Haut abgelagerten Provitaminen das Vitamin D, das durch Verbesserung des Stoffwechsels in den erkrankten Herden eine Voraussetzung für die Heilung der Hauttuberkulose schafft. Die von CHARPY eingeführte Behandlung der Hauttuberkulose mit hochdosierten Vitamin-D-Gaben leitete die heute allgemein angewendete Chemotherapie der Tuberkulose ein. Es entsteht hier die Frage, ob diese Vitaminbehandlung nicht letzten Endes als eine Umstimmungsbehandlung aufgefasst werden muss. Im Gegensatz zu den heute verwendeten chemotherapeutischen Mitteln zur Behandlung der Tuberkulose (Isonicotylhydrazid, Streptomycin u.a.), zeigt sich in vitro keine Beeinflussung der Tuberkelbazillen durch Vigantol. Es handelt sich daher wohl um eine Änderung der Reaktionslage des Organismus, die für den Wirkungsmechanismus der Vigantolbehandlung verantwortlich zu machen ist, wobei lediglich dem Körper innewohnende Kräfte im Sinne einer Leistungssteigerung wie bei der unspezifischen Therapie intensiviert werden.

Neben den Problemen der Lichtbiologie, denken wir hier nun bei der Betrachtung der Wirkung des Lichtes als unspezifischer Reiz vor allem an die Fernwirkung der Hautbelichtung an inneren Organen. Die Empfangsorgane des Körpers für Licht sind Auge und Haut (beide ektodermalen Ursprungs); die Rolle, die dabei das Auge spielt, ist wohl wichtiger als bisher angenommen wurde. Das bekannte Wohlbefinden des Menschen bei Sonnenschein (vor allem nach den lichtarmen Wintermonaten), legt uns nahe, an eine Vermittlung des Reizes durch das Auge zu denken. Es drängt sich uns die Vorstellung auf, dass Lichtreize durch das Auge beim Menschen in vegetative Zentren zum Zwischenhirn und über die Hypophyse zu den Nebennieren als Erfolgsorgan gelangen. Bei Hühnern kann man, wie URBAN mitteilt, die Ledgeistung nachts durch Belichtung erhöhen; diese Ledgeistung bleibt aber aus, wenn man den Hühnern vor der Ultraviolettlichtbestrahlung die Augen verbindet oder die Hypophyse zerstört.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass wir wohl berechtigt sind, die Wirkung des ultravioletten Lichts mindestens zum Teil als Erfolg einer Belastung des Organismus mit einem unspezifischen Reiz aufzufassen, der unter Auslösung physiologischer Effekte zu einer ACTH-Ausschüttung aus der Hypophyse und damit zu einer Stimulierung der Nebennierenrinde führt. Erwähnt sei noch, dass neben dem ultravioletten Anteil des Sonnenlichtes auch seine Ultrarotstrahlung sehr zu beachten ist. Die Einführung der Xenon-Edelgashöchstdrucklampe ermöglicht es, die Spektren der Quarzlampe und der Sonne einander anzugleichen beziehungsweise tageslichtähnliche Wirkungen bei Bestrahlung der Haut zu erreichen.

b.) Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit in licht- bestrahlter Haut.

Nach den einleitenden Betrachtungen über die Lichtwirkung als unspezifischer Reiz, wollen wir im Folgenden über Untersu-

ungen bei 30 Kranken berichten, die das Verhalten der KR und QD an Hautstellen, die mit dem Bachschen Höhensonnen-Gerät bestrahlt wurden, darstellen sollen. Die Reaktionen wurden 48-72 Std nach der Bestrahlung und nach Abklingen des Strahlensyndroms an der bestrahlten Haut des linken Unterarmes angelegt. Diese Hautstelle war dann immer frei von krankhaften Veränderungen. Bei den Kranken lagen Ekzem, Alopecia areata und Akne vulgaris vor. Die statistische Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse erbrachte folgende Resultate:

KR und QD nach Höhensonnenbestrahlung der Haut des linken Unterarmes:

KR: a: n = 30	b: n = 30	Z: n = 30
M = 1,65 cm	M = 2,18 cm	M = 49,33 Std
σ = 0,316	σ = 0,286	σ = 2,25
m = 0,058	m = 0,052	m = 0,410
t = 3,27	t = 3,27	t = 3,27
m.t = 0,190	m.t = 0,170	m.t = 1,341

$$\text{Mittelwerte: } G = 1,7 \pm 0,2 : 2,2 \pm 0,2 \text{ cm}$$

$$Z = 49,3 \pm 1,3 \text{ Std}$$

QD: n = 30	
M = 46,66 min	
σ = 2,98	Mittelwert: QD = 46,7 $\pm$ 1,8 min
m = 0,543	
t = 3,27	
m.t = 1,777	

Diese gefundenen Werte nach Höhensonnenbestrahlung der Haut wurden mit dem Normalwert der KR und QD verglichen und die Unterschiede wie folgt ermittelt:

KR: a: D = 0,35 cm	b: D = 0,32 cm	Z: D = 10,13 Std
t. σ_{Diff} = 0,107	t. σ_{Diff} = 0,108	t. σ_{Diff} = 2,181
QD: D = 8,86		
t. σ_{Diff} = 2,784		

Der Vergleich der Mittelwerte zwischen KR und QD nach der Höhensonnenbestrahlung und den Normalwerten ergab bei der statistischen Auswertung echte Unterschiede. Es zeigte sich eine Verkürzung der KR und QD, also wieder eine Beschleunigung der Diffusions- und Resorptionsvorgänge in der Haut, die als Ausdruck einer veränderten Reaktionslage der Haut durch den unspezifischen Reiz der Höhensonnenstrahlenwirkung damit nachgewiesen ist.

VI.

Untersuchungen über das Verhalten der Kongprotreaktion und Quaddelresorptionszeit bei ACTH- und Cortison-Therapie.

Wir haben oben bereits über die Beziehungen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems zur unspezifischen Therapie berichtet.

Im Folgenden wollen wir über den Versuch mitteilen, in Analogie zu unseren Beobachtungen bei Anwendung von umstimmenden Mitteln, die physiologischen Hautfunktionen nach ACTH-Cortison-Behandlung zu prüfen und eine vermutete veränderte Reaktionslage der Haut mit Hilfe der KR und QD festzustellen. Es standen uns 14 Patienten für diese Untersuchungen zur Verfügung, die wegen folgender Krankheiten mit den Hormonen behandelt wurden: 6 Fälle Pemphigus vulgaris, 5 Fälle Erythrodermie, 2 Fälle Urticaria chronica und 1 Fall Erythematodes acutus. Die Behandlung wurde mit 40 E Depot-ACTH pro die oder Cortison-Tabletten 100 mg täglich durchgeführt. Die Behandlungsergebnisse waren folgende: Bei Pemphigusfällen konnten wir erreichen, dass alle Kranken klinisch erscheinungsfrei wurden; von den Erythrodermien wurden 3 Fälle geheilt und 2 Fälle gebessert; bei den Patienten mit Urticaria klangen die krankhaften Erscheinungen rasch ab; der Kranke mit Erythematodes acutus wurde gebessert.

Da wir das Verhalten der KR und QD vor Beginn der Behandlung und während der ACTH-Cortison-Therapie vergleichsweise untersuchten, führten wir die Reaktionen dementsprechend bei jedem Patienten vor und nochmals am 3. Tag nach Beginn der Behandlung aus. Die Reaktionen konnten jeweils an der Beugeseite des linken Unterarmes an Hautstellen ausgeführt werden, die klinisch frei von Erscheinungen waren.

Die statistische Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse zeigte folgende Resultate:

KR und QD vor der ACTH-Cortison-Behandlung:

KR: a: n = 14	b: n = 14	Z: n = 14
M = 2,0 cm	M = 2,45 cm	M = 55,35 Std
σ = 0,114	σ = 0,11	σ = 3,91
m = 0,036	m = 0,029	m = 1,045
t = 3,69	t = 3,69	t = 3,69
m.t = 0,133	m.t = 0,107	m.t = 3,856

Mittelwerte: $G = 2,0 \pm 0,13$; $2,45 \pm 0,1$ cm
 $Z = 55,4 \pm 3,9$ Std

QD: n = 14
M = 53,72 min
 σ = 2,13
m = 0,569 " : QD = 53,7 $\pm$ 2,1 min
t = 3,69
m.t = 2,10

Die gewonnenen Mittelwerte wurden mit dem Normalwert der KR und QD verglichen und folgende Werte errechnet:

KR: a: D = 0,04 cm	b: D = 0,05 cm	Z: D = 1,11 Std
t. σ _{Diff} = 0,159	t. σ _{Diff} = 0,125	t. σ _{Diff} = 3,21

QD: D = 1,80 min
t. σ_{Diff} = 3,93

Der Vergleich der Mittelwerte bei unseren 14 Fällen vor der ACTH-Cortison-Behandlung mit dem Normalwert zeigt für die KR und QD, mit Ausnahme der Ablaufzeit Z der KR, keine Unterschiede, sodass man den Ausfall der Reaktionen bei unseren 14 Fällen vor der Behandlung als im Rahmen der Norm verlaufend bezeichnen darf. Diese gefundenen Werte wurden mit den Mittelwerten nach der Behandlung verglichen, wobei wir folgende Zahlen erhielten:

KR und QD nach der ACTH-Cortison-Behandlung:

KR: a: n = 14	b: n = 14	Z: n = 14
M = 1,68 cm	M = 2,10 cm	M = 36,5 Std
σ = 0,25	σ = 0,218	σ = 4,92
m = 0,067	m = 0,058	m = 1,316
t = 3,69	t = 3,69	t = 3,69
m.t. = 0,247	m.t. = 0,214	m.t. = 4,856

Mittelwerte: $G = 1,7 \pm 0,2 : 2,1 \pm 0,2$ cm
 $Z = 36,5 \pm 4,9$ Std

QD: n = 14
M = 38,35 min
 σ = 6,45 " : QD = $38,4 \pm 6,4$ min
m = 1,725
t = 3,69
m.t. = 6,365

Die Prüfung der Unterschiede zwischen den Mittelwerten vor und nach der ACTH-Cortison-Behandlung zeigt folgende Rechnung:

KR: a: D = 0,32 cm	b: D = 0,35 cm	Z: D = 18,85 Std
t. σ_{Diff} = 0,244	t. σ_{Diff} = 0,220	t. σ_{Diff} = 5,579

QD: D = 15,37
t. σ_{Diff} = 6,009

Die Differenz der Mittelwerte von KR und QD vor und nach der Behandlung mit ACTH und Cortison konnte als statistisch gesichert bestimmt werden, sodass signifikante Unterschiede im Ausfall der KR und QD nachzuweisen waren.

Die Beurteilung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse zeigt uns zunächst, dass vor der Behandlung sich sämtliche Reaktionen im Rahmen der Norm bewegten. Die Dermatosen: Pemphigus vulgaris, Erythrodermie, Urticaria chronica und Erythematodes acutus hatten also keinen Einfluss auf den Ausfall der Hautreaktionen, mit Ausnahme bei der Ablaufzeit Z der KR, die vom Normalwert im Sinne einer Verkürzung gering abweicht. Es konnte nicht ermittelt werden, welche Dermatoase diese Verkürzung verursachte. Für die weitere Beurteilung ist jedoch zu bemerken, dass alle Werte eine auffällige Verkürzung nach beziehungsweise nach Beginn der Behandlung erkennen liessen, die wir als Ausdruck der Wirkung des ACTH und Cortison auf die biologischen Funktionen der Haut auffassen. Die Reaktionslage hatte sich hierbei, wie wir dies schon bei der Änderung der KR und QD nach Umstimmungsbehandlung

gesehen haben, wohl in Richtung einer Resorptionsbeschleunigung geändert. Die Behandlung selbst brachte uns den gewünschten Erfolg, der im Einklang mit dem Ausfall der KR und QD steht.

VII.

Untersuchungen über die Hyaluronidase- wirkung bei Ulcerationen der Haut.

Wir haben oben bereits über die Bedeutung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems für die unspezifische Reaktion berichtet. Um den Einfluss der Hyaluronidase auf die Wundheilung zu untersuchen, behandelten wir 12 Fälle mit Ulcera cruris und 10 Fälle mit schlecht heilenden Röntgengeschwüren der Haut mit Kinetin "Schering" (Hyaluronidase), das in Form von Unterspritzung der Ulcera angewendet wurde. Die erzielten Behandlungserfolge verglichen wir mit den therapeutischen Resultaten, die wir bei 33 Fällen von mit Pyriferingjektionen behandelten Ulcera cruris erhielten. Es sollte damit versucht werden, den Effekt der unspezifischen Therapie dem der Hyaluronidasewirkung gleichzustellen und daraus einen weiteren Einblick in den Wirkungsmechanismus der Umstimmungsbehandlung abzuleiten.

Im Schrifttum liegt eine Mitteilung von PINKUS und PERRY vor, die über Untersuchungen bei der Wundheilung unter dem Einfluss von lokal verabreichten Hyaluronsäure- bzw. Hyaluronidaselösungen berichtet. Die Autoren prüften die Zugfestigkeit der Wunde während der Abheilung, als Test, und fanden, dass Hyaluronsäure in den frühen Stadien der Wundheilung die Vernarbung hemmt, später aber stimulierend wirkt. Die mit Hyaluronidase behandelten Wunden zeigten dagegen eine grössere Zugfestigkeit, sowohl in früheren, als auch in späteren Stadien der Wundheilung. PENNY und BALFOUR untersuchten die Wirkung von Vitamin C auf die Mucopolysaccharidproduktion (Hyaluronsäure) bei der Wundheilung. In den frühen Stadien der normalen Wundheilung bei Meerschweinchen liess sich Mucopolysaccharidbildung nachweisen. Verff. fanden, dass bei Vitamin-C-frei ernährten Tieren die fehlende Mucopolysaccharidbildung sich bei intramuskulärer Injektion von Vitamin C einstellt.

Die Behandlung der Ulcera cruris gestaltet sich oft sehr schwierig und zahlreiche Behandlungsmethoden medikamentöser und chirurgischer Art sind deshalb erforderlich, um einen Erfolg, der sich meist nur sehr zögernd einstellt, zu erzielen. So war es sinnvoll zur Therapie der Ulcera auch die umstimmenden Massnahmen heranzuziehen und es wurden Eigenblut-, Milch-, Terpentininjektionen u.a. als aussichtsreich empfohlen. Es liegt eine Mitteilung von MÜLLER-ALBERTI vor, der nach Fieberstössen mit Pyrifir eine rasch einsetzende und zur völligen Überhäutung führende Heilung

t zarter Narbenbildung bei torpiden Hautdefekten, Narbenulcera, Pustelgeschwüren und Ulcus varicosum beobachten konnte.

a.) Pyriferverhandlung des Ulcus cruris.

Auch wir versuchten die Pyriferverhandlung bei Ulcera cruris. Es standen uns hierfür 33 Fälle zur Verfügung, die sich wie folgt zusammensetzen: 6 Kranke, bei denen die Geschwüre nach Dermien auftraten; 8 Fälle, die sich das Ulcus nach Verletzungen zugezogen hatten; 19 Patienten, bei denen ein varicöses Ulcus vorlag. Die Pyrifereinspritzungen wurden jeden 2. Tag vorgenommen und bewirkten einen Fieberanstieg auf durchschnittlich 1 Grad. Die Verträglichkeit war in allen Fällen gut und auch bei älteren Patienten konnte die Fieberbehandlung ohne Zwischenfälle durchgeführt werden. Die Kranken hatten ein Lebensalter zwischen 20 und 76 Jahren. Bei allen Fällen wurde vorher schon eine Reihe von entsprechenden Mitteln vergeblich angewendet, bevor sie der Pyriferverhandlung zugeführt wurden. Während der Umstimmungsbehandlung mit Pyriferver wurden keine besonderen lokalen Massnahmen ergriffen, um die Beurteilung der Fieberwirkung nicht zu stören. Die Heilerfolge waren in allen Fällen sehr gut. Es mussten durchschnittlich 6 Pyriferverfieberanfälle erzeugt werden. Die Zahl der Fieberanfälle richtete sich nach dem Erfolg beziehungsweise nach dem Zeitpunkt, an dem der Erfolg zu bemerken war. Sobald sich ein Erfolg mit deutlichem Umschwung der Heilungstendenz zur positiven Seite einstellte, wurde die Fieberbehandlung abgebrochen und entsprechende lokale Massnahmen zur Weiterbehandlung eingesetzt. In allen Fällen wurde dann eine feste Narbenbildung erreicht. Der Heilungsvorgang unter der Pyriferverhandlung lief folgendermassen ab: Bereits nach der 2. Injektion wurde der schlaffe Zustand der Geschwüre in einen lebhaften mit frischen roten Granulationen umgewandelt, die Sekretion aus dem Ulcus liess nach, die entzündlichen Erscheinungen gingen zurück und die Schmerzen klangen ab. In den Fällen, die nicht durch die Fieberbehandlung allein zur Verheilung gebracht wurden, weil wir die Fieberbehandlung wegen der einsetzenden Heilungstendenz abbrachen, um den Kranken die immerhin belastende Fieberkur abzukürzen, reagierten auf die Nachbehandlung mit Salben u.a. rasch und sicher.

Auf Grund unserer Beobachtungen bei der Fieberbehandlung von Ulcera cruris verschiedener Genese können wir mitteilen, dass die Umstimmungsbehandlung mit Pyriferver als ein prompt wirkendes und

bei allen Fällen, die auf andere Behandlungsweisen nicht ansprechen, noch aussichtsreiches Heilmittel zu bezeichnen ist. Der gesehene Erfolg der Umstimmungsbehandlung beruht nach unserer Ansicht auf der Änderung der durch die vegetativen Regulationen optimal beeinflussten Endstrombahn, auf einen durch den Stress bedingten entzündungshemmenden ACTH-Effekt und auf einer durch das unspezifische Reizmittel ausgelösten Hyaluronidasewirkung im geschädigten Gebiet der Haut. Diesen letzteren Effekt ahmten wir mit bestem Erfolg durch eine lokale Behandlung der Ulcera cruris und schlechtheilenden Röntgengeschwüre mit Kinetin (Hyaluronidase-Präparat "Schering") nach. Kinetin wurde in Form von Unterspritzungen des Ulcus angewendet.

b.) Behandlung von Ulcerationen der Haut mit Kinetin.

Ausgehend von der Annahme, dass in einem mit Röntgenstrahlen geschädigten Hautbezirk die Gefässfunktionen erheblich gestört und die Capillarendothelien und das Bindegewebe stark verändert sind, versuchten wir durch Ausnutzung des "spreading factor" Heilerfolge bei schlecht heilenden Röntgenulcera zu erzielen. Die starke diffusionsbeschleunigende und resorptionserhöhende Wirkung der Hyaluronidase wurde weiterhin unserem therapeutischen Vorgehen bei hartnäckigen Ulcera cruris zugrundegelegt.

Wir behandelten 10 Fälle mit Ulcerationen nach Röntgenbestrahlungen, die mindestens 6 Monate und längstens 2 Jahre, erfolglos anderweitig behandelt, bestanden, mit Kinetininjektionen, die an 10 aufeinanderfolgenden Tagen in Form von Unterspritzungen vorgenommen wurden. Die Heilerfolge waren sehr gut: Wir erreichten bei 8 Fällen in kurzer Zeit Epithelisierung und Vernarbung der Geschwüre, bei 2 Fällen konnte keine Besserung erzielt werden. Es gelang uns damit nachzuweisen, dass Röntgenulcera mit sehr schlechter Heilungstendenz in strahlengeschädigter Haut mit dem Hyaluronidaseeffekt zur Epithelisation angeregt werden können. Ein Nachteil der Behandlung mit Kinetin, der oft dazu zwingt dieses Vorgehen zu unterlassen, ist die erhebliche Schmerzhaftigkeit der Injektion bei Röntgenulcera.

Ebenso ist es uns gelungen bei 3 Fällen mit Ulcus cruris traumaticum und 9 Fällen mit Ulcus cruris varicosum, die lange Zeit jeglicher Behandlung getrotzt hatten, mit 10-maliger Kine-

tinunterspritzung rasch eine Hebung des Geschwürsgrundes und lebhaftere Anregung der Epithelisation zu erreichen. Die Fälle gelangten dann unter Weiterbehandlung mit entsprechenden lokalen Mitteln zu einer in kurzer Zeit erzielten festen Vernarbung. Wir möchten annehmen, dass wir mit dieser Behandlung einen Teileffekt der unspezifischen Therapie, nämlich den Hyaluronidaseeffekt, künstlich durch die lokale Injektion von Kinetin nachgeahmt haben. Mit diesen praktischen Erfahrungen der Therapie bestätigen wir die oben angegebenen Untersuchungsergebnisse in Mitteilungen aus dem Schrifttum.

VIII.

Untersuchungen über das Verhalten der Serumeiweisskörper nach Anwendung von umstimmenden Mitteln und nach ACTH- und Cortisonbehandlung.

1.) Serumlabilitätsreaktionen.

Die Serumlabilitätsreaktionen sind als diagnostisches Hilfsmittel von grosser Bedeutung. Sie beruhen auf Veränderungen der Bluteiweisskörper und sind nicht für bestimmte Krankheiten spezifisch. Sie sind also unspezifische Reaktionen; ihr positiver Ausfall ist durch die Vermehrung besonders der Gamma- weniger der Betaglobuline, sowie durch Veränderungen in den Lipoproteinen gegeben (GRIMME). Durch sie werden wir in die Lage versetzt, oft Aufschlüsse über ein krankhaftes Geschehen, sowie Hinweise, in welcher Richtung wir suchen müssen, zu erhalten und auch prognostische Anhaltspunkte können sie uns vermitteln. Es lag nahe diese Reaktionen im Rahmen unserer Untersuchungen über das Verhalten des Serumeiweissbildes nach unspezifischen Reaktionen zu erweitern. Über Untersuchungen in dieser Richtung wurde bisher im Schrifttum noch nicht berichtet. Diese als Serumlabilitätsreaktionen bezeichneten Untersuchungsmethoden, ergeben einen von der Norm abweichenden Wert, wenn das Gefüge der Plasma- oder Serumproteine in qualitativer oder quantitativer Hinsicht verändert ist. Die Methodik der einzelnen angewendeten Serumuntersuchungen, es handelt sich zum Teil um klassisch gewordene Untersuchungsmethoden, ist allgemein bekannt und braucht hier nicht näher erläutert werden.

Wir untersuchten mit Hilfe von Serumlabilitätstesten eine Gruppe von 23 Patienten, die unter dem Einfluss von umstimmenden Mitteln standen. Wir verwendeten die Blutkörperchensenkungsreaktion (SR), die Takata-Reaktion (TakR), die Cadmiumtrübungsreaktion (CdR) und die Weltmannreaktion (WeR), um bei den Kranken nach Veränderungen der Plasma- und Serumproteine zu suchen. Es handelte sich um 3 Fälle mit Psoriasis vulgaris arthropathica, 3 mit Lichen ruber planus und 17 mit Ekzem. Die angewendeten umstimmenden Mittel waren Olobintin 40%, Bory-Gemisch, Milch und Pyrifur. Die genannten vier Reaktionen wurden bei allen Patienten

vor Beginn der Behandlung und 2 Tage nach Abschluss der Therapie nochmals ausgeführt.

Untersuchungsergebnisse.

Die Tabelle 1 zeigt unsere Untersuchungsergebnisse. In der Tabelle entspricht: Nr. 1-3 Psoriasis arthropathica, behandelt mit Bory-Gemisch; Nr. 4-6 Lichen ruber planus, behandelt mit Milch; Nr. 7-14 Ekzem, behandelt mit Olobintin; Nr. 14-23 Ekzem, behandelt mit Pyrifur.

Die Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse vermittelt wenig einheitliche und auffällige Resultate. Wir müssen die gefundenen Ergebnisse als unspezifische Veränderungen werten, denn es kommen in den von uns ausgeführten Blutreaktionen allgemeine Prinzipien unspezifischer Natur zum Ausdruck, die zu weitgehende Schlüsse von vornherein verbieten.

Tabelle 1

Pat. Nr.	vor d. Behandlg.				nach d. Behandlg.			
	SR	TakR	CdR	WeR	SR	TakR	CdR	WeR
1	3/5	-	-	-	5/8	-	-	-
2	2/5	-	-	-	4/9	-	-	-
3	8/20	-	-	-	12/24	+	+	+10
4	3/9	-	-	-	3/9	-	-	-
5	5/10	-	-	-	5/14	-	+	+8
6	6/12	-	-	-	7/11	-	-	-
7	2/7	-	-	-	8/20	+	+	-
8	3/5	-	-	-	5/8	-	-	-
9	4/8	-	-	-	4/8	-	-	-
10	3/9	-	-	-	5/10	-	-	-
11	3/5	-	-	-	3/9	-	-	-
12	1/5	-	-	-	2/7	-	-	-
13	2/7	-	-	-	3/10	-	-	-
14	2/4	-	-	-	2/4	-	-	-
15	1/5	-	-	-	2/6	-	-	-
16	3/12	-	-	-	8/15	+	-	-
17	2/8	-	-	-	5/14	-	-	+7
18	1/2	-	-	-	3/7	-	-	-
19	3/10	-	-	-	3/14	-	-	-
20	4/9	-	-	-	8/19	-	+	+8
21	2/7	-	-	-	3/9	-	-	-
22	2/8	-	-	-	6/12	-	-	-
23	3/11	-	-	-	3/10	-	-	-

Beim Vergleich der vor und nach der Reizkörpertherapie ausgeführten SR sahen wir bei fast allen Fällen eine deutliche Erhöhung der SR nach der Behandlung, die bei 3 Fällen besonders klar in Erscheinung trat. Neben der Zahl, Grösse und Form der Erythrocyten ist die Zusammensetzung der Plasmaproteine beim Senkungsvorgang von ausschlaggebender Bedeutung. Es kommt dabei namentlich die Zunahme des Fibrinogens und der Globuline auf Kosten der Albumine in Betracht (FÄHRAEUS). Als Ergebnis unserer Untersuchungen können wir eine SR-Beschleunigung als Ausdruck einer Vermehrung der im Fibrinogen- und Globulinbereich ausfallenden Eiweisstoffe festhalten.

Die TakR ist eine Flockungsreaktion, die, von STAUB und JEZLER in der heute gebräuchlichen und von uns verwandten Modifikation eingeführt, eine unspezifische Reaktion darstellt, für deren positiven Ausfall die grobdispersen Globulinfraktionen, auch Gammaglobulinvermehrung, verantwortlich sind (WUHRMANN und LEUTHARDT). Wie aus

unserer Tabelle hervorgeht, waren bei 3 Patienten nach durchgeführter Umstimmungsbehandlung positive Ausfälle mit der TakR zu verzeichnen, die wir wohl als Ergebnis einer durch die Therapie bewirkten Globulinvermehrung im Serum betrachten dürfen.

Die CdR zeigte uns nach der Reizkörpertherapie bei 4 Fällen positiven Ausfall. Die CdR ist eine unspezifische Reaktion, deren Ausfall von Verschiebungen und Veränderungen innerhalb der Globulinfraktionen des Serums abhängt. Sie stellt eine wertvolle Ergänzung der SR dar, die ihrerseits die Plasmaproteine erfasst (WUHRMANN). Wir nehmen an, dass die veränderte Reaktionslage des Organismus durch die Reizkörpertherapie, diese in unseren Untersuchungsergebnissen gefundene Globulinvermehrung im Serum verursacht.

Die Untersuchung der WeR zeigte bei unseren Fällen viermal ein verbreitertes Weltmannband. Die WeR ist vor allem eine Globulinreaktion, wobei der Schwellenwert der Koagulation die Resultanten der direkten Wirkungen der verschiedenen Globulinfraktionen darstellt; ein verbreitertes Weltmannband bedeutet Zunahme der Gammaglobuline (WUHRMANN). Auch hier dürfen wir wohl die, in unseren Untersuchungsergebnissen mit der WeR zum Ausdruck kommende Zunahme der Gammaglobuline im Serum als Folge der Reizkörpertherapie auffassen.

In Anbetracht der wenigen positiven Ausfälle war es nicht möglich, bei der Beurteilung unserer Fälle die einzelnen Krankheiten und die Art des angewendeten Mittels gesondert zu prüfen. Die gefundenen Werte zeigen aber übereinstimmend Vermehrung im Globulinbereich, beziehungsweise Zunahme der Gammaglobuline; wir sind wohl berechtigt diese Ergebnisse als einen Effekt der Reizkörpertherapie anzusehen. Die genannten Fälle wiesen übrigens keine Anzeichen für das Vorliegen einer Lebererkrankung auf, sodass nach dieser Richtung eine Täuschung in der Bedeutung unserer Untersuchungsergebnisse nicht möglich erscheint. Auf einen unserer Fälle wollen wir besonders hinweisen: Es handelte sich um eine nach Bory-Behandlung untersuchte Psoriasis arthropathica, bei der alle 4 von uns angewendeten Blutreaktionen übereinstimmend zu positiven Werten umgeschlagen waren und sämtlich auf eine Zunahme der Globuline hindeuten.

2.) Elektrophoretische Untersuchungen.

Die ständig wachsende Bedeutung elektrophoretischer Untersuchungen für die Proteinforschung zeigen überaus zahlreiche auf

diesem Gebiet veröffentlichte Arbeiten. In den verschiedenen medizinischen Disziplinen wurde versucht, in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht neue Erkenntnisse mit Hilfe der quantitativen Elektrophorese zu erhalten. Die Serumlabilitätsteste zeigten vor allem Verschiebungen innerhalb der Gammaglobulinfraktion an; ihr normaler Ausfall bedeutet aber nicht mit Sicherheit, dass keine Vermehrung dieser Globuline vorhanden ist. Sie ermöglichen auch nicht, wie KAUTZSCH, OSWALD und HOFMANN angeben, die übrigen Globulinfraktionen und die Albumine ausreichend zu beurteilen. Mit dem Elektrophoresediagramm kann dagegen über die Verschiebung der Eiweissbildes eine eindeutige Beurteilung abgegeben und durch die biologische Serum-eiweisskurve ein Einblick in Krankheitsabläufe und Differentialdiagnose erhalten werden. Diese wesentlich neuen Kenntnisse über das Verhalten der Bluteiweisskörper hat uns in der Klinik die Einführung der Elektrophorese mit der Apparatur von TISELIUS gebracht. Sie beruht auf der Messung der Wanderungsgeschwindigkeit der Kolloide im elektrischen Feld. Eine wesentlich Verbesserung und Vereinfachung brachte die Mikroelektrophorese-apparatur von ANTWEILER. Eine Weiterentwicklung dieses Verfahrens, die auch die Durchführung von Elektrophoresebestimmungen im klinischen Betrieb mit genügender Genauigkeit bei Einsparung von Material- und Zeitaufwand brachte, zeigte die von GRASSMANN, HANNIG und KNEDEL angegebene elektrophoretische Trennung von Proteinen in einem mit Pufferlösung getränkten Papierstreifen, wobei nach Beendigung des Stromschlusses die Fraktionen durch Anfärben sichtbar werden.

Die Entstehung und Bildung der Bluteiweisskörper des menschlichen Organismus ist noch wenig geklärt. Die vorwiegend durch klinische Erfahrungen gewonnenen Kenntnisse über diese Fragen wiesen, wie ANTWEILER, WUHRMANN und WUNDERLY berichten, darauf hin, dass eine zentral gesteuerte Regulation auf neurohormonaler Basis die Gesamtproteinbildung beherrscht. Dabei muss das gegenseitige Mengenverhältnis der Albumine zu den Globulinen und der einzelnen Globulinfraktionen untereinander ebenfalls unter dem Gesichtswinkel dieser Hypothese betrachtet werden. Es wird angenommen, dass bestimmte Zellen oder Zellsysteme, vor allem das reticuloendotheliale System und insbesondere dessen intrahepatisch gelegener Anteil, zur Bildung der Bluteiweissstoffe befähigt sind. Als relativ bekannt kann man voraussetzen, dass die Bildungsstätte der Albumine und wahrscheinlich auch des Fibrinogens und Prothrombins, sowie der Alphaglobuline vorwiegend in der Leber, und die Produktion der Globuline vor allem im intra- und extrahepatischen reticuloendothelialen System oder auch in den Blutzellen zu suchen ist. Die Bildung gewisser durch die spezifische Leistung des intra- und extrahepatischen Abschnitts des reticuloendothelialen Systems beeinflussten Eiweissvorstufen und der strukturmässige Einbau von Kohlehydraten und Lipoiden in den meisten Eiweissstoffen, unterstreichen die Bedeutung der Leber als zentrales Organ auch für die Bildung der Bluteiweisskörper.

Untersuchungen von HENNING über die Herkunft der elektrophoretisch darstellbaren Eiweisskörper, befassten sich mit der Gewinnung und Aufspaltung des Eiweisses ganzer Zellen. Die Untersuchungen des Autors von Extrakten verschiedener Organe oder isolierter Zellen durch elektrophoretische Analyse legen den Schluss nahe, dass Veränderungen des hepatalen Proteingefüges massgeblich durch Eiweissverschiebung innerhalb von Kernen und Mitochondrien hervorgerufen werden. Zur Frage der Serum-eiweissentstehung lieferten auch die Arbeiten von DEMLING über systematische Elektrophoresen der Eiweisskörper aus Organgeweben und freien Zellen einen

Beitrag; es wurde beobachtet, dass die Proteine von der Wanderrichtungsgeschwindigkeit der Betaglobuline besonders in den Mitochondrien der Leberzellen angereichert werden. LAUDAHN und LEJEUNE-JUNG fanden bei ihren Untersuchungen, dass bei den im Elektrophorese-Diagramm feststellbaren Betahyperglobulinämien eine mehr oder weniger ausgeprägte Störung des Leberstoffwechsels, insbesondere im Bereich des Mitochondrienapparates, vorlag.

Auch in der Dermatologie wilmten sich eine Reihe von Autoren (ROBERT, LEVER, BERG, BALICE, CURTIS u.a.) der Aufgabe, diese neue Untersuchungsmethode erfolgreich anzuwenden. Vor allem LUK-ERCKO versuchte die bisher in der Dermatologie und Venerologie vorliegenden elektrophoretischen Untersuchungsbefunde zu erfassen, sie zu deuten und mit seinen eigenen Befunden Beziehungen zwischen den klinisch-dermatologischen Verlaufsbildern und den elektrophoretischen Verlaufsanalysen zu finden. HASSELMANN und LOHAUS bestätigten mit elektrophoretischen Untersuchungen des Bluteiweisses bei Dermatosen die von anderen Autoren festgestellten Befunde. In seiner Dissertation aus unserer Klinik wurden von SCHUEERING Beiträge zu den elektrophoretischen Untersuchungen in der Dermatologie geliefert. Eine Reihe unterschiedlicher, akut- und chronisch-entzündlicher Dermatosen wurde untersucht und in der Proteinkonzentration des Serums dabei eine von Beginn der Untersuchung an zu beobachtende schwere Dysproteinämie festgestellt; je länger der Krankheitszustand bestand, um so deutlichere Hypalbuminämien und inverse Gammaglobulinerhöhung konnten beobachtet werden. Eine Unterscheidung entzündlicher Dermatosen in differentialdiagnostischer Beziehung, liess sich dabei noch nicht einwandfrei nachweisen und auch ein spezifisches Eiweissbild für einzelne Dermatosen konnte, wie auch bei den anderen Autoren, nicht klar herausgearbeitet werden.

Seit die Entwicklung von Mikroverfahren es uns ermöglicht, die Elektrophorese so oft wie erforderlich zu wiederholen, hat sich diese Methode in der Klinik praktisch bewährt. Das Mitreagieren der Serumproteine bei Erkrankungen kann, wie oben schon angedeutet, durch die Beobachtung von Krankheitsabläufen mit Hilfe wiederholter Elektrophoresen viel besser messend verfolgt werden, als mit anderen Methoden. Es bieten sich neue Möglichkeiten der Verlaufsbeobachtung (SCHULER). Die Elektrophorese ist für die Aufklärung von Vorgängen im Eiweissstoffwechsel und für die Erkennung der Bedeutung einzelner Proteine eine Methode, die die Serumlabilitätsreaktionen und die Bestimmung der Blutsenkungsreaktion in wertvoller Weise ergänzt.

Das Verhalten der Serumproteine bei Kranken im Verlauf einer vorgenommenen Umstimmungsbehandlung mit dieser neuen experimentellen Methode zu prüfen, war Gegenstand einer Untersuchung, die wir bei einer weiteren Gruppe von Kranken durchführten. In der Literatur liegen bisher noch keine Berichte über derartige Untersuchungen vor. Wir arbeiteten mit dem Mikrogerät von ANWEILER, unter Verwendung von Veronal-Na-Acetatpuffer nach MICHAELIS (pH 8,6), bei 55-60 V Spannung und 1,8 mA Stromstärke, bei 12° C und einer Laufzeit von 20 min; unsere gefundenen Werte haben wir mit relativen Prozentsätzen (rel.%) der einzelnen Proteinfraktionen aus den erhaltenen Kurvenzahlen bezeichnet.

a.) Bestimmung des Grundwertes des Elektrophoresediagramms.

Als Grundlage für unsere weiteren Untersuchungen bestimmten wir zunächst bei 100 gesunden Menschen das Elektrophoresediagramm.

und errechneten daraus den Mittelwert, den wir als Grundwert bezeichnen und der uns als Vergleichsgrundlage zur Beurteilung unserer Versuchsergebnisse dienen soll. Die untersuchten 100 Fälle setzen sich aus 58 Männern und 42 Frauen im Alter von 18 bis 53 Jahren zusammen, von denen 23 Personen völlig gesund waren und der Rest nur Hauterscheinungen zeigte, die keinen Einfluss auf das Serumeiweissbild besitzen konnten; diese daher ebenfalls als gesunde Menschen aufzufassende Personengruppe stand wegen folgender Krankheiten in Behandlung: 7 Fälle: Clavus, 16 Fälle: Nävi, 14 Fälle: Verrucae, 6 Fälle: Vitiligo, 9 Fälle: Hyperhidrosis der Handflächen oder Fusssohlen, 11 Fälle: Atherom, 8 Fälle: Fibrom, 6 Fälle: Lipom.

Die statistische Auswertung ergab bei 100 gesunden Personen folgende Werte:

Albumine: $n = 100$
 $M = 58,75 \%$
 $\sigma = 5,4$
 $m = 0,54$
 $t = 3,08$
 $m.t = 1,663$

α -Globuline: $n = 100$
 $M = 9,42 \%$
 $\sigma = 1,840$
 $m = 0,184$
 $t = 3,08$
 $m.t = 0,567$

β -Globuline: $n = 100$
 $M = 11,63 \%$
 $\sigma = 2,035$
 $m = 0,203$
 $t = 3,08$
 $m.t = 0,625$

γ -Globuline: $n = 100$
 $M = 19,43 \%$
 $\sigma = 1,253$
 $m = 0,135$
 $t = 3,08$
 $m.t = 0,416$

Mittelwerte: Albumine : $58,8 \pm 1,7 \%$
 (Grundwert) α -Globuline: $9,4 \pm 0,6 \%$
 β -Globuline: $11,6 \pm 0,6 \%$
 γ -Globuline: $19,4 \pm 0,4 \%$

Das vorliegende Untersuchungsmaterial war homogen und es bestand kein Unterschied zwischen Männern und Frauen oder zwischen der Gruppe 23 Fälle und Gruppe 77 Fälle (= 100 untersuchte Fälle).

b.) Untersuchungsergebnisse nach Anwendung der Umstimmungsbehandlung.

Unsere nächste Untersuchung prüfte das Elektrophoresediagramm bei 54 Kranken, die an Ekzem (24 Fälle), Lichen ruber planus (11 Fälle), Neurodermitis (8 Fälle), Urticaria (9 Fälle) und Erythrodermie (2 Fälle) erkrankt waren und mit Milch-, Olobintin- oder Pyrifereinjektionen behandelt wurden. Die elektrophoretische Untersuchung wurde bei jedem Kranken zweimal ausgeführt, nämlich vor und 7 Tage nach der ersten Injektion des umstimmenden Mittels. Im Folgenden wird die statistische Auswertung unserer Untersuchungs-

ergebnisse dargestellt.

Elektrophoresediagramm vor der Umstimmungsbehandlung:

Albumine: n = 54	α -Globuline: n = 54
M = 57,86 %	M = 9,71 %
σ = 6,203	σ = 3,015
m = 0,852	m = 0,414
t = 3,14	t = 3,14
m.t = 2,675	m.t = 1,300
β -Globuline: n = 54	γ -Globuline: n = 54
M = 12,92 %	M = 19,55 %
σ = 3,767	σ = 1,408
m = 0,517	m = 0,193
t = 3,14	t = 3,14
m.t = 1,623	m.t = 0,606

Mittelwerte: Albumine : $57,9 \pm 2,7$ %

α -Globuline: $9,7 \pm 1,3$ %

β -Globuline: $12,9 \pm 1,6$ %

γ -Globuline: $19,6 \pm 0,6$ %

Der Vergleich dieser gefundenen Mittelwerte mit den Grundwert-Mittelwerten ergibt keinen echten Unterschied, denn es wurde errechnet:

Albumine: D = 0,89 %	α -Globuline: D = 0,29 %
t. σ_{Diff} = 2,7	t. σ_{Diff} = 1,0
β -Globuline: D = 1,29 %	γ -Globuline: D = 0,12 %
t. σ_{Diff} = 1,429.	t. σ_{Diff} = 0,6

Das Elektrophoresediagramm ist also bei unseren 54 Kranken vor der Behandlung als dem Grundwert gleich befunden und wir können daher normale Verhältnisse annehmen. Die vorliegenden Hautkrankheiten hatten das Bluteiweissbild nicht beeinflusst. Damit waren wir in die Lage versetzt, diese Mittelwerte mit den folgenden, nach der Behandlung gewonnenen vergleichen zu können:

Elektrophoresediagramm nach der Umstimmungsbehandlung:

Albumine: n = 54	α -Globuline: n = 54
M = 48,29 %	M = 10,97 %
σ = 5,666	σ = 2,436
m = 0,778	m = 0,334
t = 3,14	t = 3,14
m.t = 2,443	m.t = 1,049
β -Globuline: n = 54	γ -Globuline: n = 54
M = 13,83 %	M = 27,43 %
σ = 2,559	σ = 5,46
m = 0,351	m = 0,749
t = 3,14	t = 3,14
m.t = 1,102	m.t = 2,352

Mittelwerte: Albumine : $48,2 \pm 2,4$ %

α -Globuline: $11,0 \pm 1,0$ %

β -Globuline: $13,8 \pm 1,1$ %

γ -Globuline: $27,4 \pm 2,4$ %

Der Vergleich vor und nach der Umstimmungsbehandlung ergibt

Albumine:	D = 9,57 %	α -Globuline:	D = 1,26 %
	t. σ_{Diff} = 3,921		t. σ_{Diff} = 0,834
β -Globuline:	D = 0,91 %	γ -Globuline:	D = 7,88 %
	t. σ_{Diff} = 1,182		t. σ_{Diff} = 1,764

Nach Anwendung der Umstimmungsbehandlung zeigen die Elektrophoresediagramme statistisch gesicherte Unterschiede, die sich in einer deutlichen Verminderung der Albumine, geringem Ansteigen der Alpha- und Betaglobuline und einem auffälligen Anstieg der Gammaglobuline äussern. Ein Unterschied in der Wirkung der verschiedenen angewendeten umstimmenden Mittel liess sich hinsichtlich der Beeinflussung des Elektrophoresediagramms nicht nachweisen. Die Veränderung der Betaglobuline liess sich nicht statistisch sichern.

c.) Untersuchungsergebnisse nach Anwendung von Röntgenstrahlen.

Wir haben oben bereits dargelegt, dass ionisierende Strahlen neben den bekannten biologischen Strahlenwirkungen auf die Zelle auch Wirkungen auf den Organismus ausüben, die als unspezifischer Reiz aufzufassen sind und unspezifische Reaktionen auslösen können. Das Verhalten der Serumproteine nach Röntgenbestrahlung der Haut bei entsprechenden Kranken, war Gegenstand einer weiteren Versuchsreihe, die 23 Fälle umfasst. Diese wurden wegen folgender Krankheiten einer Röntgenbestrahlung der Haut zugeführt: 6 Fälle: Psoriasis vulgaris, 2 Fälle: Erythema inducativum BAZIN, 2 Fälle: Mycosis fungoides, 1 Fall: Lupus vulgaris, 11 Fälle: Carcinom der Haut im Gesichtsbereich (kleine Herde).

Bei der Überprüfung der Untersuchungsergebnisse konnten wir beobachten, dass die Elektrophoresediagramme der 11 Fälle mit Carcinomen im Gesichtsbereich nach Röntgenstrahlenanwendung keine Änderung aufwiesen, dass dagegen sich bei den übrigen Fällen eine deutliche Beeinflussung einstellte. Die folgende statistische Auswertung unserer Ergebnisse bestätigt diese Befunde. Zu beachten war dabei, dass die Fälle mit Carcinomen an einer kleinen umschriebenen Stelle mit Röntgenstrahlen nach der Methode Chaoul, die übrigen Fälle in grossen oder vielen kleineren Feldern mit Röntgenoberflächentherapie (50 kV, 800-1200 r) behandelt wurden. Die elektrophoretischen Untersuchungen wurden jeweils

nach Abschluss der Röntgentherapie durchgeführt; bei jedem Patienten wurde jedoch auch vor Beginn der Bestrahlung bereits das Serum-eiweissbild bestimmt. Der Vergleich der Werte vor und nach der Bestrahlung sollte uns über zu erwartende Veränderungen Aufschluß geben. Es hatte sich nun herausgestellt, dass offensichtlich die Röntgenbestrahlung in kleineren Herden ohne Einfluss, dagegen die Bestrahlung grösserer Flächen der Haut von deutlicher Wirksamkeit, wie sich aus dem Verhalten der Serumproteine ergab, war. Wir unterteilten daher unsere 23 Fälle in 2 Gruppen:

1. Gruppe: 12 Fälle mit Dermatosen.

2. Gruppe: 11 Fälle mit Gesichts-Ca.

Die statistische Auswertung lieferte uns folgende Zahlen:

Elektrophoresediagramm vor der Röntgenbestrahlung:

1. Gruppe: Albumine: n = 12	α -Globuline: n = 12
M = 59,85 %	M = 8,96 %
σ = 6,05	σ = 1,06
m = 1,746	m = 0,306
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 6,722	m.t = 1,178
β -Globuline: n = 12	γ -Globuline: n = 12
M = 11,59 %	M = 19,58 %
σ = 1,185	σ = 1,132
m = 0,342	m = 0,326
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 1,317	m.t = 1,255

Mittelwerte: Albumine : 59,9 $\pm$ 6,7 %

α -Globuline: 9,0 $\pm$ 1,2 %

β -Globuline: 11,6 $\pm$ 1,3 %

γ -Globuline: 19,6 $\pm$ 1,3 %

2. Gruppe: Albumine: n = 11	α -Globuline: n = 11
M = 57,89 %	M = 9,23 %
σ = 4,886	σ = 1,62
m = 1,292	m = 0,489
t = 3,95	t = 3,95
m.t = 5,103	m.t = 1,932
β -Globuline: n = 11	γ -Globuline: n = 11
M = 13,37 %	M = 19,52 %
σ = 3,063	σ = 1,473
m = 0,924	m = 0,444
t = 3,95	t = 3,95
m.t = 3,650	m.t = 1,754

Mittelwerte: Albumine : 57,9 $\pm$ 5,1 %

α -Globuline: 9,2 $\pm$ 1,9 %

β -Globuline: 13,4 $\pm$ 3,7 %

γ -Globuline: 19,6 $\pm$ 1,8 %

Elektrophoresediagramm nach der Röntgenbestrahlung:

1. Gruppe: Albumine: n = 12	α -Globuline: n = 12
M = 49,06 %	M = 9,07 %
σ = 2,483	σ = 1,87
m = 0,717	m = 0,565
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 2,760	m.t = 2,175
β -Globuline: n = 12	γ -Globuline: n = 12
M = 15,08 %	M = 26,78 %
σ = 3,92	σ = 3,23
m = 1,132	m = 0,934
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 4,358	m.t = 3,596

Mittelwerte : Albumine : 49,1 $\pm$ 2,8 %
 α -Globuline: 9,1 $\pm$ 2,2 %
 β -Globuline: 15,1 $\pm$ 4,4 %
 γ -Globuline: 26,8 $\pm$ 3,6 %

2. Gruppe: Albumine: n = 11	α -Globuline: n = 11
M = 58,02 %	M = 8,8 %
σ = 4,995	σ = 2,047
m = 1,506	m = 0,617
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 5,949	m.t = 2,437
β -Globuline: n = 11	γ -Globuline: n = 11
M = 13,3 %	M = 19,53 %
σ = 2,998	σ = 1,255
m = 0,904	m = 0,378
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 3,571	m.t = 1,493

Mittelwerte : Albumine : 58,0 $\pm$ 5,9 %
 α -Globuline: 8,8 $\pm$ 2,4 %
 β -Globuline: 13,3 $\pm$ 3,6 %
 γ -Globuline: 19,5 $\pm$ 1,5 %

Um statistisch gesicherte Unterschiede festzustellen, wurden noch folgende Berechnungen ausgeführt, beziehungsweise folgende Werte verglichen:

1. Gruppe:		
Albumine : D = 9,69 %		: echter Unterschied
t. σ_{Diff} = 4,74		
α -Globuline: D = 0,35 %		: kein "
t. σ_{Diff} = 1,05		
β -Globuline: D = 3,45 %		: echter "
t. σ_{Diff} = 2,1		
γ -Globuline: D = 7,35 %		: echter "
t. σ_{Diff} = 1,65		

Vergleich der Mittelwerte des Elektrophoresediagramms vor und nach der Röntgenbestrahlung:

Albumine : D = 10,79 %	
t. σ_{Diff} = 6,388	: echter Unterschied

α -Globuline:	D = 0,11 %	: kein Unterschied
t. σ_{Diff}	= 2,183	
β -Globuline:	D = 3,49 %	: kein "
t. σ_{Diff}	= 3,908	
γ -Globuline:	D = 7,2 %	: echter "
t. σ_{Diff}	= 3,339	

2. Gruppe:

Vergleich der Mittelwerte des Grundwertes und der Elektrophorese vor Röntgenbestrahlung:

Albumine :	D = 0,86 %	: kein Unterschied	
t. σ_{Diff}	= 5,174		
α -Globuline:	D = 0,19 %	: "	"
t. σ_{Diff}	= 1,780		
β -Globuline:	D = 1,74 %	: "	"
t. σ_{Diff}	= 2,113		
γ -Globuline:	D = 0,09 %	: "	"
t. σ_{Diff}	= 1,337		

Vergleich der Mittelwerte des Grundwertes und der Elektrophorese nach Röntgenbestrahlung:

Wie im vorhergehenden Vergleich, konnten auch hier keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Vergleich der Mittelwerte der Elektrophoresediagramme vor und nach der Röntgenbestrahlung:

Auch hier liessen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Zur Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse kann zunächst festgestellt werden, dass die Röntgenbestrahlung der Haut in der oben geschilderten Weise eine Änderung des Serumeiweissbildes erzeugt, wie von uns durch elektrophoretische Untersuchungen nachgewiesen wurde. Die Eigenschaft der Röntgenstrahlen auch als unspezifischer Reiz zu wirken, dürfen wir für eine nachgewiesene veränderte Reaktionslage der Haut, die wir oben mitgeteilt haben, verantwortlich machen. Es ist anzunehmen, dass die Vorgänge in der Haut mit den beobachteten elektrophoretischen funden im Zusammenhang stehen. Die 23 untersuchten Fälle unterteilten wir in 2 Gruppen, bei denen die 1. Gruppe mit Röntgenbestrahlungen an grossen Hautflächen und die 2. Gruppe mit dieser Therapie an kleinen Feldern bei Carcinomen des Gesichtes behandelt wurden. Bei der letzteren Gruppe fanden wir keinen Einfluss auf die Serumproteine, während dagegen in der 1. Gruppe signifikante Unterschiede der Mittelwerte vor und nach der Bestrahlung sich errechnen liessen. Es war bei der 1. Gruppe eine Änderung des Serumeiweissbildes eingetreten, die wir als relati-

ve Hypalbuminämie bei gleichzeitiger relativer Gammaglobulinvermehrung als Folge der vorgenommenen Röntgenbestrahlung nachwiesen. Diese Befunde wurden sowohl beim Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Bestrahlung, als auch des Grundwertes und des Elektrophoresediagramms nach der Bestrahlung statistisch gesichert. Der letztere Vergleich zeigte in unseren Berechnungen auch ein Ansteigen der Betaglobuline als echten Unterschied an. Wir wollen als Ergebnis unserer Untersuchungen festhalten, dass Röntgenbestrahlung kleiner Hautfelder ohne eine sichtbare Wirkung auf das Serumeiweissbild war; die Bestrahlung grosser Hautbezirke hatte bei unseren Fällen eine signifikante Albuminverminderung, eine Betaglobulinvermehrung und eine deutliche Gammaglobulinerhöhung bewirkt.

d.) Untersuchungsergebnisse nach Anwendung von ACTH und Cortison.

Nach den Untersuchungen über den Einfluss der Umstimmungsbehandlung und der Röntgenbestrahlung der Haut auf das Serumeiweissbild, prüften wir noch das Verhalten der Serumproteine nach Anwendung von ACTH und Cortison. Die Abbildung 1 zeigt uns eine Gegenüberstellung der dabei gefundenen Werte. Für unsere letzten Untersuchungen standen uns 12 Fälle zur Verfügung, die mit ACTH und Cortison behandelt wurden und die wir den elektrophoretischen Untersuchungen zuführten. Es handelte sich um 12 Patienten, die an Erythrodermie, Pemphigus vulgaris oder Urticaria chronica erkrankt waren. Wir untersuchten die Serumproteine bei jedem Patienten vor Beginn und nochmals 2 Tage nach Einsetzen dieser Behandlung. Der Vergleich der gefundenen Mittelwerte vor und nach der Behandlung sollte einen vermuteten Effekt dieser Behandlung auf das Serumeiweissbild aufdecken. Wir errechneten folgende Werte:

Elektrophoresediagramm vor der Behandlung:

Albumine: n = 12	α -Globuline: n = 12
M = 47,45 %	M = 11,89 %
σ = 10,388	σ = 3,644
m = 3,253	m = 1,098
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 12,524	m.t = 4,427
β -Globuline: n = 12	γ -Globuline: n = 12
M = 14,70 %	M = 25,88 %
σ = 3,388	σ = 6,988
m = 1,021	m = 2,107
t = 3,85	t = 3,85
m.t = 3,931	m.t = 8,112

Mittelwerte: Albumine : $47,5 \pm 12,6 \%$
 α -Globuline: $11,9 \pm 4,4 \%$
 β -Globuline: $14,7 \pm 3,9 \%$
 γ -Globuline: $25,9 \pm 8,1 \%$

Elektrophoresediagramm nach der Behandlung:

Albumine: n = 12 α -Globuline: n = 12
M = 37,15 % M = 12,17 %
 σ = 11,042 σ = 3,149
m = 3,187 m = 0,909
t = 3,85 t = 3,85
m.t = 12,270 m.t = 3,450

β -Globuline: n = 12 γ -Globuline: n = 12
M = 15,67 % M = 34,42 %
 σ = 3,755 σ = 4,54
m = 1,084 m = 1,310
t = 3,85 t = 3,85
m.t = 4,173 m.t = 5,043

Mittelwerte: Albumine : $37,1 \pm 12,2 \%$
 α -Globuline: $12,1 \pm 3,5 \%$
 β -Globuline: $15,7 \pm 4,2 \%$
 γ -Globuline: $34,4 \pm 5,0 \%$

Der Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Behandlung
atte bei der statistischen Auswertung folgendes Ergebnis:

Albumine: D = 10,30 % α -Globuline: D = 0,28 %
t. σ_{Diff} = 15,21 t. σ_{Diff} = 4,75
 β -Globuline: D = 0,97 % γ -Globuline: D = 8,54 %
t. σ_{Diff} = 4,95 t. σ_{Diff} = 8,21

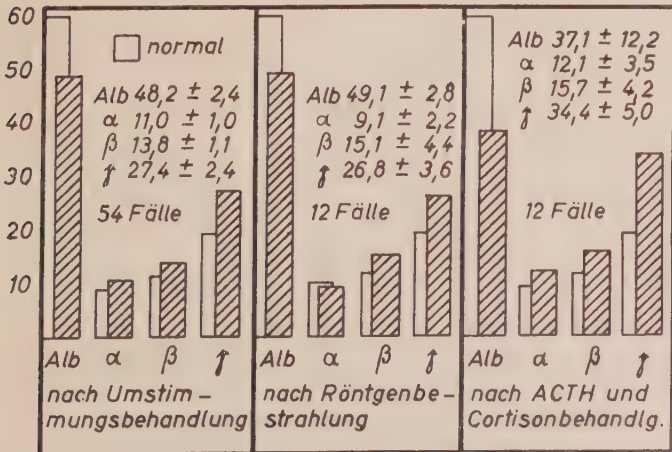


Abb. 1

Der Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Anwendung

von ACTH und Cortison zeigt statistisch gesicherte Unterschiede nur für die Gammaglobuline, die nach der Behandlung eine Vermehrung erkennen lassen. Eine Albuminverminderung, sowie eine Erhöhung der Alpha- und Betaglobuline ist als wahrscheinlich anzunehmen. Der Vergleich zwischen den Werten des Grundwertes und vor der Behandlung legte, offenbar bedingt durch die vorliegenden Krankheiten, eine Verschiebung im Serumeiweissbild nahe, die sich allerdings nicht als signifikant erwies, sodass wir von einer guten Vergleichsbasis ausgehen konnten. Unsere Fälle wurden mit 40 E Depot-ACTH oder mit 100 mg Cortisontabletten als Tagesdosis behandelt und in jedem Falle erzielten wir einen sicheren therapeutischen Erfolg.

Von anderen Untersuchern konnte ebenfalls durch Elektrophorese die Wirkung der ACTH-Cortison-Behandlung auf den Eiweisshaushalt des Organismus nachgewiesen werden, die sich von unseren Ergebnissen wohl wegen erst nach längerer Behandlungszeit durchgeführten Untersuchungen unterscheiden. Unsere Untersuchungen wurden bewusst zu einem Zeitpunkt vorgenommen, der als der Beginn der Wirkung der Hormone aufzufassen ist und wohl dem Effekt einer Umstimmung gleichkommt und der Widerstandsphase nach SELYE entspricht. Die Untersuchungen von FARNSWORTH konnten nach ACTH-Behandlung öfters ein starkes Absinken der Betaglobuline feststellen; auch BERNFELD beobachtete diese Veränderungen im Serumeiweissbild. WANG fand Verminderung der Gammaglobuline und des Fibrinogens nach dieser Behandlung. Eine Rückführung des Verhältnisses von Albumin zu Globulin, falls durch vorliegende Krankheiten dieses gestört war, zur Norm teilten BONGIOVANNI sowie HENCH auf Grund ihrer Erfahrungen mit. SCHNEIDER gibt an, dass nach dieser Hormontherapie im Serumeiweissbild eine starke Gesamteiweissverminderung mit Albuminverlust, Erhöhung der Alpha- und Betaglobuline und Absinken der Gammaglobuline im Tierexperiment eintrat. Verf. nimmt an, dass Cortison eine Aktivierung des Eiweissabbaus aus den Vorräten des Organismus herbeiführt. Eine Senkung des Albuminwertes und eine deutliche Zunahme der Gammaglobulinfraction fanden HEINEN, CZAJA, LOOSEN und ZERLETT bei ihren Untersuchungen, die sie 10 min nach dosierter körperlicher Belastung vornahmen. Aus unseren Untersuchungen und den Mitteilungen im Schrifttum geht hervor, dass ACTH-Cortison einen deutlichen Einfluss, der sich wohl abhängig vom Zeitpunkt der Untersuchung ändert, auf das Serumeiweissbild ausüben kann.

IX.

Untersuchungen über das Verhalten des Wasserhaushaltes und des extrazellulären Flüssigkeitsraumes nach Anwendung umstimmender Mittel und nach ACTH-Behandlung.

Mit unseren Untersuchungen, die oben dargestellt wurden, konnten wir eine veränderte Reaktionslage der Haut als Effekt der unspezifischen Therapie und der ACTH-Cortison-Behandlung nachwei-

en, die sich mit der Quaddelresorptionszeit (QD) sichtbar machen liess. Wir haben die Resorptionszeit einer intracutan angelegten Kochsalzquaddel als einen fein arbeitenden Regulationsmechanismus kennengelernt, der letzten Endes vom Hirnstamm überachtet wird. Die QD stellt weiter ein empfindliches Reagens auf Verschiebungen und Veränderungen des Wasserhaushaltes der Haut und damit eine Methode des Nachweises von funktionellen Hautveränderungen dar, wobei Beziehungen zwischen dem Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System und dem Resorptionsablauf in der Haut vorhanden sind. Die Bedeutung der Zwischenhirn-Hypophysenregulation für den Flüssigkeitshaushalt des Organismus wird neuerdings stark betont und eine Reihe von Untersuchern bestätigen, worauf wir oben bereits hingewiesen haben, diese Zusammenhänge. Zu diesen Fragen nahmen wir im Rahmen unserer Untersuchungen Stellung, indem wir die Prüfung des Wasserhaushaltes mit antidiuretischen Stammhirnimpulsen und die Bestimmung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes durchführten.

SIEBECK definiert den Wasserhaushalt als eine Regulation, die bei dauerndem Wasserwechsel den Wasserbestand und die Wasserverteilung im Organismus aufrecht erhält. Der Organismus nimmt Wasser auf und gibt ununterbrochen Wasser ab; der Wasserbestand seiner Gewebe bleibt aber dabei im wesentlichen unverändert. Die Zufuhr des Wassers kann exogen erfolgen; es entsteht aber auch endogen Wasser als Endprodukt des Stoffwechsels bei der Verbrennung. Das Wasser dient teils als Lösungsmittel für verschiedenen Kristalloide, teils jedoch auch als Quellungsmedium für die hydrophilen Kolloide des Gewebes und des Blutes, dass der Begriff Wasser in seiner funktionellen Stellung im Organismus recht vielseitig erscheint. Die wichtige Rolle des Wassers für den Organismus wird durch die Tatsache gekennzeichnet, dass etwa 58-67 % des menschlichen Körpers im mittleren Alter aus Wasser bestehen. Das Wasser ist in jeder Körperzelle und in jedem Zellprodukt in grossen Mengen enthalten. Es muss als Element sowie auch als Zellbestandteil und verbindendes Medium aufgefasst werden. Für die Erhaltung des Lebens und für den Ablauf der vegetativen Funktionen ist das Wasser von ausschlaggebender Bedeutung. Das Gesamtwasser des menschlichen Körpers teilt man heute in drei biologisch wichtige Formen: 1. Das Blutwasser. 2. Das Zellwasser (Parenchymwasser, intrazelluläres Wasser). 3. Das extrazelluläre (extravasale, interstitielle Wasser, extracellular fluids of the body) Wasser.

BECHHOLD spricht von gebahnten (Blut- und Lymphgefässe) und ungebahnten Wegen der Wasserbewegung im Organismus. Der Wasseraustausch zwischen Blut und Gewebe ist durch die verschiedene Quellungsbreite der einzelnen hydrophilen Gewebs- und Organkolloide bedingt, die wiederum eine bestimmte individuelle Quellbarkeit und Quellungsbreite besitzen. Der erforderliche Druck, der das Wasser aus dem Kolloid treibt, wird als Quellungsdruck und von SCHAUB als osmotischer Druck des Plasmaeiweisses bezeichnet. Unter pathologischen Bedingungen kann die Quellbarkeit abnorme Werte

zeigen. Für die Bindung des Wassers an die lyophilen Kolloide muss man das Ionenmilieu und die Wasserstoffionenkonzentration verantwortlich machen. Acidose verursacht Entquellung, Alkalose dagegen Wasserretention. FREUDENBERG und GYÖRGY führten bekanntlich diesen Vorgang auf einen steigenden Gehalt an Calciumionen, der auch den Gehalt der Gewebe an dem entquellenden Calcium vermehrt und umgekehrt bei Alkalose vermindert, zurück. Auf die hydropigene Wirkung des Natriums wies besonders PERUTZ hin. Die Bedeutung der Acidose und Alkalose als Teilgeschehen der unspezifischen Reaktion hat HOFF, wie oben schon ausführlich besprochen, besonders betont. Weitere theoretische Einzelheiten der allgemeinen Physiologie und Pathophysiologie des Wasserhaushaltes und auch des Wasserstoffwechsels bei Hautkrankheiten zu erörtern, würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, doch sei noch auf die Untersuchungen von MARCHIONINI, sowie ROST und MARCHIONINI über den Wasserhaushalt bei endogenen Ekzemen hingewiesen, die allerdings keine eindeutigen Befunde lieferten. V. MALLINCRODT-HAUPT fand bei der Prüfung des Einflusses der gesunden und kranken Haut auf die Diurese, die als Ausdruck des Zusammenspiels aller wasserbewegenden Kräfte des Organismus und nicht - wie früher angenommen wurde - der reinen Nierentätigkeit gedeutet werden muss, mit Hilfe des VOLHARD'schen Wassertrinkversuches und Höhenstrahlungsbestrahlung der Haut eine reflektorische Wasserausschwemmung aus dem Gewebe ins Blut und von dort die Ausscheidung durch die Niere. MAYR, der den Wasser- und Kochsalzstoffwechsel bei Dermatosen untersuchte, stellte bei universellen Hautkrankheiten eine Verminderung der Harnmenge fest, die extrarenal bedingt war. Auch PERUTZ und KLEIN wiesen bei generalisierten im Gegensatz zu lokalen Erkrankungen der Haut Störungen im Wasserhaushalt nach.

Im neueren Schrifttum wird die Wichtigkeit der Bedeutung des Zwischenhirn-Hypophysensystems für den Flüssigkeitshaushalt des Organismus besonders hervorgehoben. GAGEL versuchte nachzuweisen, dass die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems, von dem wir, wenn auch noch nicht sicher in anatomischem, so doch in funktionellem Sinne zu sprechen berechtigt sind, für den Wasser- und Kohlehydrathaushalt völlig klar ist. Das gleiche Bild entwirft HORTEN die nach 20-30 min laugen Kurzwellenbestrahlungen des Hypophysenzwischenhirns (als Methodik, um die Funktionen dieses wichtigsten Regulationssystems des menschlichen Organismus zu untersuchen) ein überraschende Steigerung der Diurese beobachtete.

Von dermatologischer Seite berichtete HEINSEN, der den Hypophysin- und Thyroxin-Wasserversuch als Test für Untersuchungen der Wasserstoffwechselregulation anwendete, dass bestimmte Hautkrankheiten mit Funktionsstörungen des diencephalohypophysären Systems einhergehen und möglicherweise durch eine Dysregulation dieser Zentren hervorgerufen sein könnten. SERKE und HOPPE zeigten, dass eine bei Lungentuberkulose bestehende Nebennierenrindeninsuffizienz Störungen im Wasserhaushalt verursachte, die durch Substitutionstherapie mit Cortison beseitigt werden konnte. Veränderungen im Wasserhaushalt durch Vigantol zur Behandlung des Lupus vulgaris wurden von BRAUN-FALCO und WEBER beschrieben, die weiterhin mit ihren Untersuchungen nachwiesen, dass durch das Blut der vigantolbehandelten Patienten der antidiuretische Effekt von Hypophysin-"Hoechst" abgeschwächt werden kann. KORTING erblickte bei der Prüfung des Wasserhaushaltes endogener Ekzeme Anhaltspunkte für das Bestehen eines abwegigen zentralen Reaktionsvermögens in von ihm beobachteten paradoxen Reaktionsausfällen gegenüber antidiuretischen Stammhirnimpulsen (Hypophysin) und diuretischen Reizen (Kurzweile) auf das Hypophysenzwischenhirn.

a.) Verhalten des Wasserhaushaltes auf
die Hypophysinreaktion nach Anwen-
dung von umstimmenden Mitteln.

Bei 18 Kranken, die an Lichen ruber planus (5 Fälle), Psoriasis vulgaris (4 Fälle) und Neurodermitis (9 Fälle) erkrankt waren Milch, Bory-Gemisch und Pyrifur in Form von Injektionen erhalten, wurde folgende Versuchsanordnung vorgenommen: Nach Trinkenlassen von 1000 ccm Flüssigkeit (ungesüßter lauwärmer Kräutertee), bei Einhalten von Bettruhe und Vermeidung einer anderweitigen medikamentösen Behandlung, wurde die Gesamtausscheidung und das spezifische Gewicht des halbstündlich entleerten Urins innerhalb von 5 Std gemessen. Dieser Versuch wurde an 4 verschiedenen Versuchstagen durchgeführt: Zunächst wurde er vor der Behandlung vorgenommen und 2 Tage später nach Injektion von 1 ccm Hypophysin (Hoechst, 3 V.E.) wiederholt. Eine weitere Wiederholung wurde dann am 5. Tage nach Beginn der Umstimmungsbehandlung durchgeführt, die am 6. Tage mit Hypophysin kombiniert wurde.

Mit dieser Versuchsanordnung sollte Folgendes geprüft werden: 1. Ausfall des Trinkversuchs vor der Behandlung und Beobachtung des Einflusses der vorliegenden Krankheiten und der Reizperipheriebehandlung auf den Trinkversuch. 2. Ausfall des Trinkversuchs nach Injektion von Hypophysin. 3. Verhalten des antidiuretischen Effekts von Hypophysin nach Einsetzen der Wirkung der Umstimmungsbehandlung. Die Untersuchungen wurden in der viermaligen Wiederholung stets bei den gleichen Kranken vorgenommen.

Untersuchungsergebnisse.

Trinkversuch vor der Behandlung:

n = 18
M = 1205,55 ccm
 $\bar{m}$ = 111,68
m = 27,04
t = 3,50
m · t = 94,64

Mittelwert: 1205,6 ± 94,6 ccm

Die statistische Auswertung der vorliegenden Versuche zeigt, dass sich die gefundenen Werte im Rahmen der Norm bewegen. Nach Trinkenlassen von 1000 ccm Flüssigkeit entsprach die Gesamtausscheidung des Urins innerhalb von 5 Std der eines gesunden Menschen. Man darf daher festhalten, dass sich bei unseren Kranken bei dieser Versuchsanordnung keine Störung des Wasserhaushaltes nachweisen liess; weiterhin zeigte sich, dass die vorliegenden

Krankheiten keinen Einfluss auf den Ausfall des Trinkversuchs hatten. Wir waren daher berechtigt, diese gefundenen Werte als Ausgangswert für unsere weiteren Untersuchungen zu verwenden.

Unser nächster Versuch prüfte das Verhalten des Trinkversuchs nach Injektion von 1 ccm Hypophysin und brachte folgendes

Ergebnis:

$$\begin{aligned} n &= 18 \\ M &= 688,88 \text{ ccm} \\ \sigma &= 73,90 \\ m &= 17,89 \\ t &= 3,50 \\ m \cdot t &= 62,62 \end{aligned}$$

Mittelwert: $688,9 \pm 62,6 \text{ ccm}$

Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Hypophysininjektion:

$$\begin{aligned} D &= 515,67 \text{ ccm} \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 103,6 \end{aligned}$$

Die statistische Auswertung unserer Messungen zeigte beim Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Hypophysininjektion einen signifikanten Unterschied, der besagt, dass Hypophysin die Gesamtausscheidung des Urins herabsetzte.

Unser nächster Versuch prüfte das Verhalten des Trinkversuchs am 5. Tag nach Beginn der Umstimmungsbehandlung, wobei jeweils ein fieberfreier Tag bei den Kranken vorlag:

$$\begin{aligned} n &= 18 \\ M &= 1200,0 \text{ ccm} \\ \sigma &= 98,87 \\ m &= 23,93 \\ t &= 3,50 \\ m \cdot t &= 83,76 \end{aligned}$$

Mittelwert: $1200,0 \pm 83,8 \text{ ccm}$

Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Umstimmungsbehandlung:

$$\begin{aligned} D &= 5,55 \text{ ccm} \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 113,0 \end{aligned}$$

Das Ergebnis dieses Versuchs besagt, dass bei unseren Kranken vor und nach der Umstimmungsbehandlung mit Milch-, Bory-Gemisch- und Pyriferinjektionen kein Unterschied der Mittelwerte nachzuweisen und daher kein Einfluss der vorgenommenen Behandlung auf den Trinkversuch vorhanden war. Der Versuch wurde jeweils an fieberfreien Tagen durchgeführt, um die Diurese nicht anderweitig zu stören. Auch die einzelnen unspezifischen Mittel zeigten keine unterschiedliche Wirkung, die an der Urinausscheidung erkennbar war.

Unser nächster Versuch prüfte das Verhalten des Trinkversuchs bei unseren Kranken, die unter dem Einfluss der Umstimmungs-

behandlung standen und vor dem Versuch eine Injektion von 1 ccm Hypophysin erhielten:

$$\begin{aligned}n &= 18 \\M &= 907,22 \text{ ccm} \\s &= 90,08 \\m &= 21,81 \\t &= 3,50 \\m \cdot t &= 76,33\end{aligned}$$

Mittelwert: $907,2 \pm 76,3 \text{ ccm}$

Vergleich der Mittelwerte nach Umstimmungsbehandlung und nach Umstimmungsbehandlung + Hypophysininjektion:

$$\begin{aligned}D &= 213,0 \text{ ccm} \\t \cdot s_{\text{Diff}} &= 103,6\end{aligned}$$

Vergleich der Mittelwerte nach Hypophysininjektion und nach Umstimmungsbehandlung + Hypophysininjektion:

$$\begin{aligned}D &= 218,34 \text{ ccm} \\t \cdot s_{\text{Diff}} &= 30,3\end{aligned}$$

Die dargestellte statistische Auswertung der Ergebnisse des letzten Versuchs zeigt, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Mittelwerten nach der Umstimmungsbehandlung und nach der Umstimmungsbehandlung + Hypophysininjektion vorhanden ist. Weiterhin ist ein echter Unterschied zwischen den Mittelwerten nach Hypophysininjektion und nach Umstimmungsbehandlung + Hypophysininjektion nachgewiesen.

Überblicken wir das Ergebnis unserer Versuche, so lässt sich über Beurteilung Folgendes festhalten (siehe auch Abb.2):

Bei 18 Kranken, die wegen Lichen ruber planus, Psoriasis vulgaris und Neurodermitis mit Milch-, Borygemisch- und Pyruferinjektionen behandelt wurden, zeigte der Trinkversuch das Vorliegen von normalen Verhältnissen des Wasserhaushalts. Die Gesamtausscheidung des Urins war weder von den vorliegenden Krankheiten, noch von den unspezifischen Mitteln der durchgeführten Umstimmungsbehandlung beeinträchtigt. Die nächstfolgende Versuchsordnung prüfte die Wirkung einer Hypophysininjektion bei den mit umstimmenden Mitteln behandelten Fällen vor und nach dieser Therapie. Es zeigte sich, dass der antidiuretische Effekt des Hypophysins herabgesetzt wurde.

Die Wirkung einer Hypophysininjektion als Stammhirnimpuls lässt sich mit der Beeinflussung der Diurese nachweisen. Diese Diuresehemmung stellten auch wir bei unseren Untersuchungen fest. Bei Kranken, die unter dem Einfluss eines unspezifischen Mittels standen, wurde - wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht - die-

ser Effekt abgeschwächt. Die diuretische Eigenschaft der unspezifischen Mittel wurde oben bereits beschrieben; RIEDEL und auch SCHITTENHELM hatten zuerst auf sie aufmerksam gemacht und von letzterem Autor wurde sie als lymphagoge Wirkung angesehen. Wir möchten aber auf Grund unserer Beobachtungen annehmen, dass die unspezifische Therapie hier in Form eines diuretischen Reizes auf das Hypophysenzwischenhirn einwirkt und den ebenfalls zentralen Effekt des Hypophysins verändern kann. Der diuretische Reiz der Umstimmungsbehandlung wirkte dem antidiuretischen Effekt des Hypophysins entgegen und setzte ihn - wie sich in unserer letzten Versuchsanordnung zeigte - um etwa die Hälfte seines ursprünglichen Wertes herab. Andererseits war der diuretische Reiz der Umstimmungsbehandlung in unserem Fall nicht so stark gewesen, dass er für sich allein eine Beeinflussung des Trinkversuches hätte bewirken können, denn die gemessenen Werte in unserer Versuchsanordnung nach durchgeführter Umstimmungsbehandlung waren unverändert. Der Reiz war aber stark genug um den Effekt des Hypophysins beeinflussen zu können.

b.) Verhalten des Wasserhaushaltes auf
die Hypophysinreaktion nach Anwen-
dung von ACTH.

Für die in diesem Abschnitt beschriebenen Untersuchungen wurde die gleiche Versuchsanordnung verwendet wie bei den vorhergehenden Untersuchungen. Es standen uns hierfür 6 Fälle zur Verfügung, die an Neurodermitis (1 Fall), Sklerodermie (1 Fall), chronischem Ekzem (2 Fälle) und Urticaria chronica (2 Fälle) erkrankt waren und mit ACTH behandelt wurden. Unter den gleichen genau eingehaltenen Bedingungen wurde auch hier der Trinkversuch mit 1000 ccm Flüssigkeit durchgeführt und die Gesamtausscheidung und das spezifische Gewicht des innerhalb von 5 Std halbstündlich entleerten Urins gemessen. Dieser Versuch wurde an 4 verschiedenen Tagen unter veränderten Bedingungen angestellt: 1. Vor der Behandlung. 2. Nach Injektion von 1 ccm Hypophysin (3 V.E.), die zwei Tage später vorgenommen wurde. 3. Am 3. Tage nach dem Beginn einer ACTH-Behandlung mit täglich 40 E Depot-ACTH. 4. Eine Tag später unter dem Einfluss von ACTH + Hypophysin.

Untersuchungsergebnisse.

Trinkversuch vor der Behandlung:

n = 6

M = 1165,0 ccm

$$\begin{aligned}\sigma &= 38,56 \\ m &= 15,37 \\ t &= 5,51 \\ m \cdot t &= 84,64\end{aligned}$$

Mittelwert: $\underline{1165,0 \pm 84,6 \text{ ccm}}$

Trinkversuch nach Hypophysininjektion: $n = 6$
 $M = 730,0 \text{ ccm}$
 $\sigma = 106,8$
 $m = 43,59$
 $t = 5,51$
 $m \cdot t = 240,18$

Mittelwert: $\underline{730,0 \pm 240,1 \text{ ccm}}$

Trinkversuch nach Anwendung von ACTH: $n = 6$
 $M = 1155,0 \text{ ccm}$
 $\sigma = 28,5$
 $m = 11,62$
 $t = 5,51$
 $m \cdot t = 64,03$

Mittelwert: $\underline{1155,0 \pm 64,0 \text{ ccm}}$

Trinkversuch nach ACTH + Hypophysininjektion:
 $n = 6$
 $M = 911,6 \text{ ccm}$
 $\sigma = 100,0$
 $m = 40,81$
 $t = 5,51$
 $m \cdot t = 224,86$

Mittelwert: $\underline{911,6 \pm 224,9 \text{ ccm}}$

Vergleich der Mittelwerte vor und nach Hypophysininjektion:

$$\begin{aligned}D &= 435,0 \text{ ccm} \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 174,5\end{aligned} \quad : \text{ echter Unterschied}$$

Vergleich der Mittelwerte vor und nach ACTH-Behandlung:

$$\begin{aligned}D &= 10,0 \text{ ccm} \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 73,7\end{aligned} \quad : \text{ kein Unterschied}$$

Vergleich der Mittelwerte nach ACTH-Behandlung und nach
 CTH + Hypophysin:

$$\begin{aligned}D &= 244,6 \text{ ccm} \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 160,0\end{aligned} \quad : \text{ echter Unterschied}$$

Vergleich der Mittelwerte nach Hypophysin und nach
 CTH + Hypophysin:

$$\begin{aligned}D &= 181,0 \\ t \cdot \sigma_{\text{Diff}} &= 225,0\end{aligned} \quad : \text{ Unterschied nicht gesichert, jedoch} \\ & \quad \text{als wahrscheinlich zu betrachten.}$$

Zur Beurteilung unserer Untersuchungsergebnisse lässt sich
 auf Grund der dargestellten statistischen Auswertung Folgendes
 bemerken (siehe auch Abb. 2):

Unter verschiedenen Versuchsanordnungen wurde bei 6 Kranken,
 die wegen Neurodermitis, Sklerodermie, chronischem Ekzem und chro-
 nischer Urticaria einer ACTH-Behandlung unterzogen werden mussten,
 der Trinkversuch geprüft. Zunächst wurde festgestellt, dass die
 genannten Krankheiten und die ACTH-Behandlung keinen Einfluss auf

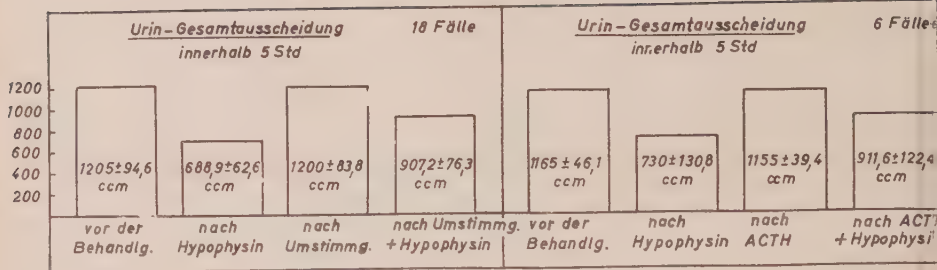


Abb. 2

den Ausfall des Trinkversuchs, dessen Grundwert bezüglich der Gesamtausscheidung des Urins vor der Behandlung von uns dabei bestimmt wurde, genommen hatten. Gegenüber diesem Grundwert verringerte sich die Urinausscheidung nach Injektion von 1 ccm Hypophysin signifikant. Unsere weitere Versuchsanordnung, die eine gleichzeitige Beeinflussung des Organismus mit ACTH und Hypophysin bezweckte, hatte als Ergebnis im Verlauf des Trinkversuchs eine Verringerung der Urinausscheidung, die zeigte, dass ACTH die antidiuretische Wirkung des Hypophysins abzuschwächen vermag.

Wir haben oben dargelegt, dass ACTH auch einen diuretischen Effekt auslösen kann und in diesem Fall ungefähr wie ein Antagonist des antidiuretischen Hypophysenhinterlappenhormons (Hypophysin) wirkt. In unserer letzten Versuchsanordnung beeinflusste der diuretische Reiz des ACTH den antidiuretischen Effekt des Hypophysins und setzte ihn um etwa ein Drittel seines ursprünglichen Wertes herab. Andererseits war der diuretische Reiz des ACTH bei unseren Untersuchungen nicht so stark gewesen, dass er für sich allein eine Beeinflussung des Trinkversuches hätte bewirken können, denn die gemessenen Werte in unserer Versuchsanordnung nach durchgeführter ACTH-Behandlung waren unverändert. Der Reiz war aber stark genug um den Effekt des Hypophysins zu hemmen. Damit liess sich das gleiche Ergebnis wie bei unseren Untersuchungen mit Umstimmungsbehandlung + Hypophysin nachweisen. Dieses gleiche Verhalten wird von uns als Beweis für einen mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmenden gleichen Wirkungsmechanismus beider Behandlungsverfahren, des ACTH und der Umstimmungsbehandlung, angesehen.

c.) Extrazellulärer Flüssigkeitsraum.

Man teilt das Körperwasser, wie GAMBLE darlegt, in zwei gross durch Lokalisation, Volumen und Zusammensetzung wesentlich unterschiedene Gruppen ein: 1. Der extrazelluläre Flüssigkeitsraum

zirkulierende Blutmenge in den Gefässen + Flüssigkeitsraum zwischen Zelle und Capillare, wozu auch das grosse Gebiet der Cutis und Subcutis gehört). 2. Der intrazelluläre Flüssigkeitsraum, der weitaus grösser ist und die Grundlage für das Protoplasma der Körperzellen bildet. Dieses Wasser wird von der Zelle mit grosser Kraft festgehalten und stärkere Änderungen der Menge sind mit dem Leben der Zelle nicht vereinbar. Die Zellwand bildet eine Art semipermeabler Membran, die die beiden so verschiedenen Flüssigkeitsräume trennt, sodass sich auf der einen Seite das Plasma der Zelle und auf der anderen das interstitielle Wasser findet. Diese Zellmembran lässt nur Wasser und organische Substanzen mit kleinen nicht ionisierten Molekülen durchtreten (Harnstoff, Glukose u.a.), aber sie lässt die meisten der Elektrolyte nicht durchtreten, vor allem nicht Cl und Na. EPPINGER spricht von einer "gerichteten Permeabilität" der Zellen und versteht darunter eine der spezifischen Lebenstätigkeiten der Zelle, die darin besteht, die Kaliarmut des Interstitiums und die Natriumarmut des Parenchyms aufrecht zu erhalten. Diese Leistung ermöglicht die gesunde Zelle jederzeit zu erfüllen. Krankheit und Giftwirkung können diesen Ausdruck der Lebenstätigkeit der Zelle stören.

Die Capillarwand dagegen ist völlig durchlässig für Wasser, sowie für kleine organische Moleküle und vor allem auch für Elektrolyte, die sich im Blut und im interstitiellen Flüssigkeitsraum finden. Das Wasser in den Gefässen und das interstitielle Wasser bilden einen einheitlichen Flüssigkeitsraum, genannt das extrazelluläre Wasser. Das interstitielle Wasser kann auch als Filtrat des Blutes betrachtet werden. Die Ionen Cl und Na erhalten fast allein den osmotischen Druck der extrazellulären Flüssigkeit aufrecht. Eine hinzutretende Störung im osmotischen Druck zwischen diesen beiden Räumen kann sich durch die Capillarwand hindurch nur mit Austritt von Wasser oder Elektrolyten ausgleichen.

Die Bestimmung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes ist ungenauer als die der Blutmenge. Allerdings ist das Prinzip der Bestimmung das gleiche: Man injiziert eine quantitativ bekannte Substanz intravenös und misst einige Zeit später die Konzentration dieses Stoffes im Blut. Dieser eingespritzte Stoff muss aber bestimmte Eigenschaften aufweisen, um für die Messung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes (EF) geeignet zu sein. Er muss rasch und leicht durch die Gefässwand hindurchtreten und sich im interstitiellen Wasser verteilen. Die Zellmembran muss für ihn

undurchlässig sein. Es ist erforderlich, dass dieser Stoff eine gleichmässige Verteilung, die lange anhält, im Blut und im Interstitium gleichzeitig gewährleistet. Der zur Messung verwendete Stoff soll nicht oder nur sehr geringfügig am allgemeinen Stoffwechsel teilnehmen können. Die Bestimmung seiner Konzentration im Blut muss leicht und genau durchführbar sein. Schliesslich muss verlangt werden, dass der Stoff in der gebräuchlichen Dosierung nicht toxisch für den Körper ist und keinerlei Veränderungen im Organismus, wenigstens nicht zum Zeitpunkt der Prüfung, verursacht.

Diese Bestimmung wurde von einer Reihe von Autoren mit verschiedenen Stoffen vorgenommen. PETERS, HARRISON, DARROW u. YANNET, MANERY und HASTINGS machten Versuche mit Natriumchlorid, das sich jedoch infolge seiner zu raschen Ausscheidung als schwierig erwies. Weitaus bessere Ergebnisse sind zu erwarten mit der Verwendung von Natriumrhodanid, Kaliumrhodanid, Natriumsulfat, Natriumbromid, Kaliumbromid und Saccharose. 1936 berichteten LAVIETES, BOURDILLON und KLINGHOFFER über dahingehende Versuche. 1939 erschien eine Arbeit von MOLENAAR und ROLLER, die die Methode der Bestimmung des EF mit Natriumrhodanid weiter ausbauten. Verff. stellten fest, dass keine zu rasche Ausscheidung des Natriumrhodanids aus dem Blut zu befürchten ist und fanden, dass innerhalb eines Tages 5 % und innerhalb einer Woche nur 50 % der eingespritzten Menge ausgeschieden werden. Schliesslich berichtete ODIER 1948 über seine Ergebnisse bei der Messung des EF beim Menschen mit der Natriumrhodanidmethode, die auch für unsere Untersuchungen Anwendung fand.

Zunächst sollen einige Punkte noch genannt werden, die sich aus den Untersuchungen verschiedener Autoren herauschälen lassen. Nach Angaben von PETERS beträgt der Anteil des EF etwa 20 % des Körpergewichts. Bei einem Menschen von 70 kg Gewicht würden sich also 14 Liter Volumen errechnen. Nach Abzug von 3 Liter des im strömenden Blut enthaltenen Wassers (unter der Voraussetzung, dass ungefähr 5 Liter Blut in den Gefässen des Menschen vorhanden sind) bekommt man ein Volumen von 11 Liter, das den interstitiellen Flüssigkeitsraum allein darstellt, worin sich ungefähr 98 % Wasser findet. Das intrazelluläre, im Protoplasma der Zellen enthaltene Wasser schätzt man insgesamt auf 50 % des Körpergewichts eines Erwachsenen. Bei einem Menschen von 70 kg Gewicht würden daher 35 l intrazelluläres Wasser anzunehmen sein.

Für die Bestimmung des gesamten EF nutzt man die Fähigkeit eines Stoffes, sich ausschliesslich im extrazellulären und intravasalen Wasser zu verteilen, aus. Die gesunde Zelle jedoch lässt das Eindringen dieses Stoffes in ihr Inneres nicht zu. Nach Ansicht verschiedener Autoren arbeitet das Natriumrhodanid in dieser Richtung sehr gut. Es ist ein Salz, dessen Anion CNS' zwar normalerweise in den Körpersäften vorkommt, jedoch nur in sehr geringer Menge zu finden ist. BLUM konnte feststellen, dass in

00 ccm Serum im Mittel 30-60 μ zu finden sind. Wie aus den Arbeiten von CRANDWALL und ANDERSON, LAVIETES, BOURDILLON und LINGHOFFER hervorgeht, wurde der EF mit 20-28 % des Körpergewichtes nachgewiesen.

Wichtig sind noch die Feststellungen, die KNOWLTON bei Hyofunktion der Nebennierenrinde (Störungen im Elektrolythaushalt bei Erkrankungen der Nebennierenrinde) mit deutlichem Abfall des Natriumspiegels im Serum bei gleichzeitiger mässiger Reduzierung der Chlor- und Bikarbonationen und meist erhöhtem Kaliumspiegel trifft: In diesen Elektrolytveränderungen muss man 2 wesentliche Aufgaben der Nebennierenrinde erkennen. Diese sind die Aufrechterhaltung eines normalen Natriumspiegels im Körper und die Regulation zwischen intra- und extrazellulärem Wasserhaushalt und damit des normalen Gefässtonus. Dabei ist die Beobachtung von UDGE sehr zu beachten, dass die Beziehungen zwischen dem intra- und extrazellulären Raum des Körpers im Elektrolythaushalt nicht in Verbindung mit den allgemeinen Vorstellungen über die Semipermeabilität der Zellgrenzflächen ausgedrückt werden können. Es wirken vielmehr die spezifischen Stoffwechselfunktionen einzelner Parenchyme in besonderer Weise auf den Elektrolythaushalt ein. Für die Aufrechterhaltung des normalen pH-Gehaltes der extrazellulären Körperflüssigkeit von 7,4 sind, wie GILMAN und RAZEAU zeigen, vor allem die Lunge und Nieren verantwortlich. Störungen im Säure-Basengleichgewicht und damit des CO_2 -Gehaltes in der Alveolarluft führen zu den wohlbekannten Änderungen der Atemtätigkeit. Das wesentliche Puffersystem in der extrazellulären Körperflüssigkeit ist das Verhältnis NaHCO_3 . Den Nieren fällt die Aufgabe zu, den zur Aufrechterhaltung des normalen Gleichgewichts erforderlichen Kationspiegel im Blut und in der extrazellulären Körperflüssigkeit zu regulieren.

Zusammenfassend lässt sich aus den Untersuchungen über den EF ableiten: Das extrazelluläre Wasser des Menschen wird unter normalen Verhältnissen auf 20-28 % seines Körpergewichtes angegeben. Diese Menge ist weitestgehend konstant innerhalb von 1-2 Wochen und selbst bei Abständen von mehreren Monaten. Man muss mit Unterschieden von 1-2 Liter ohne irgendwelche bekannte Ursachen rechnen. Jede Schwankung des extrazellulären Wassers von 1 bis zu 2 Liter muss als physiologisch erachtet werden.

Für die Technik der Natriumrhodanidmethode ist Folgendes zu beachten: Es wird eine bestimmte Menge Natriumrhodanid intravenös eingespritzt und die Menge dieses Stoffes nach einer bestimmten Zeit im Blut gemessen. Je grösser die Menge des extrazellulären Wassers ist, desto niedriger wird die Konzentration des Blutes an Natriumrhodanid sein. Die Konzentration des Natriumrhodanids im Blut ist umgekehrt proportional der Grösse des Flüssigkeitsvolumens, in dem sich der Stoff verteilt hat. Die Berechnung des gesamten EF ergibt sich aus der Tatsache, dass man aus der Konzentration und der aufgelösten Menge eines Stoffes das Volumen

berechnen kann, in dem diese Menge gelöst worden ist. Das Verhältnis der Menge des injizierten Natriumrhodanids zur Konzentration dieses Stoffes im Serum ergibt also das Volumen des extrazellulären Wassers (in Deziliter, da Menge und Konzentration in mg% angegeben werden).

d.) Untersuchungsergebnisse mit der Natriumrhodanidmethode.

Zur Durchführung unserer Versuche verwendeten wir die Methodik, die ODIER zur Grundlage seiner Untersuchungen wählte.

Methodik.

Herstellung folgender erforderlichen Lösungen: Wässrige Normallösung von Natriumrhodanid (8,1 g%). Eisenchloridreagens (=Eisenchlorid 33,45 g - konzentrierte Salpetersäure 25 ccm - destilliertes Wasser ad 1000 ccm). Trichloressigsäure (20 g%).

1. Es werden 10 ccm Blut zur Voruntersuchung entnommen.
2. Einspritzen einer Natriumrhodanid-Normallösung in die Vene, Injektionsdauer 5 min.
3. Nach 1 Std werden 10 ccm Blut entnommen und hiervon das Serum gewonnen.
4. Zentrifugieren der beiden Serumproben.
5. Eiweissausfällung der beiden Serumproben mit 20 %iger Trichloressigsäure, indem man in 2 ccm Serum tropfenweise 2 ccm Trichloressigsäure gibt, kräftig schüttelt bis zu einer gleichmassigen Mischung und anschliessend 10 min lang absetzen läßt.
6. Zentrifugieren des gefällten Serums bei 3000 Umdrehungen pro min, 15 min lang.
7. Abgiessen der überstehenden Flüssigkeit.
8. Hiervon werden dann je 2 ccm mit 2 ccm des Eisenchloridreagens versetzt. Es bildet sich nach folgender Formel das rotorange gefärbte Eisenrhodanid: $\text{FeCl}_3 + 3\text{NaCNS} = \text{Fe}(\text{CNS})_3 + 3\text{NaCl}$. Die Serumprobe für den Vorwert färbt sich nur sehr gering orange, während sich der Inhalt des nach 1 Std entnommenen, das Natriumrhodanid enthaltenden Röhrchens viel intensiver orange färbt.
9. Bestimmung des Extinktionskoeffizienten mit dem Pulfrich-Photometer. Die Lösungen werden in die 10 mm Tröge gegeben und mit dem Filter S 47 die Extinktionskoeffizienten abgelesen. Aus je 6 Ablesungen wird der Mittelwert genommen.
10. Die Extinktionskurve vermittelt aus dem abgelesenen Wert die Konzentration im Serum (in mg%).
11. Die Berechnung des extrazellulären Gesamtflüssigkeitsraumes geschieht nach der Formel:

Extrazellulärer

Gesamtflüssigkeitsraum (in Deziliter) = $\frac{\text{Menge des eingespritzten Rhodanids (mg)}}{\text{Konzentration des Serums (mg\%)}}$

Extinktionskurve bei steigenden Konzentrationen von Natriumrhodanid.

Man erhält für die jeweiligen Ablesungen die erforderliche Kurve, wenn man die steigenden Konzentrationen des Natriumrhodanid in ein Verhältnis zum Extinktionskoeffizienten (Pulfrich-Pho-

tometer) setzt. Wir gingen dabei folgendermassen vor:

Wir stellten uns die Verdünnungsreihe einer wässrigen Natriumrhodanidlösung von 1 mg bis 15 mg her. Von jeder dieser Verdünnungen verwendeten wir 2 ccm. Um unter den gleichen Bedingungen wie bei der Untersuchungsmethode für Blutserum zu arbeiten, fügten wir 2 ccm der 20 %igen Trichloressigsäure und die bei der Untersuchung des Serums gebrauchte gleiche Menge (4 ccm) des Eisenchloridreagens zu und erhielten dann in jedem Röhrchen 8 ccm einer je nach dem Verdünnungsgrad verschieden intensiv rotorange gefärbten Lösung. Eine aus 2 ccm destilliertem Wasser + 2 ccm Trichloressigsäure + 4 ccm Eisenchloridlösung zusammengesetzte Lösung diente uns als Vergleichslösung (ohne Rhodanid). Die graphi-

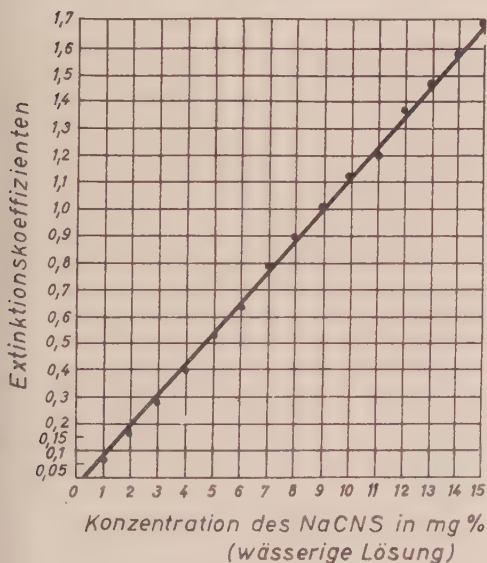


Abb. 3

sche Darstellung der so gewonnenen Extinktionskoeffizienten als Ordinate und der Verdünnungen (1-15) als Abszisse, lieferte uns die für die weiteren Untersuchungen als Grundlage dienende Extinktionskurve, in unserem Fall eine Gerade. Wir arbeiteten mit dieser aus wässrigen Lösungen gewonnenen Kurve, obwohl unsere Untersuchungen sich mit Serumproben beschäftigten. Wir können jedoch auf Grund von Angaben OELERs, der sich ausserordentlich eingehende Untersuchungen anstellte, annehmen, dass die Serumkurve und wässrige Lösungs-Kurve nur geringfügige Unterschiede (Unterschiede der Extinktionskoeffizienten nur 0,029) aufweisen, die vernachlässigt werden dürfen. OELER erklärt den Unterschied durch Zurückhaltung äusserst geringer Mengen von Natriumrhodanid durch die besondere Zusammensetzung des Serums.

Die von uns gefundene Kurve wird in der Abbildung 3 dargestellt. Es wird darauf hingewiesen, dass unsere Kurve den Kurven anderer Autoren entspricht. Unsere Kurve wurde gewonnen aus den Mittelwerten von je 12 Ablesungen aus 6 Verdünnungsreihen von 1-15 mg mit dem Pulfrich-Photometer.

Bestimmung des Zeitpunkts für die Blutentnahme nach der Natriumrhodanidinjektion.

Um den günstigsten Zeitpunkt für die Blutentnahme nach der erfolgten Einspritzung zu bestimmen, untersuchten wir bei 2 ge-

sunden Erwachsenen das Verhalten der Serumkonzentration in einer bestimmten Zeit und erhielten die in der Abbildung 4 mit Kurven dargestellten Ergebnisse. Diese Kurven zeigen uns das Verhalten

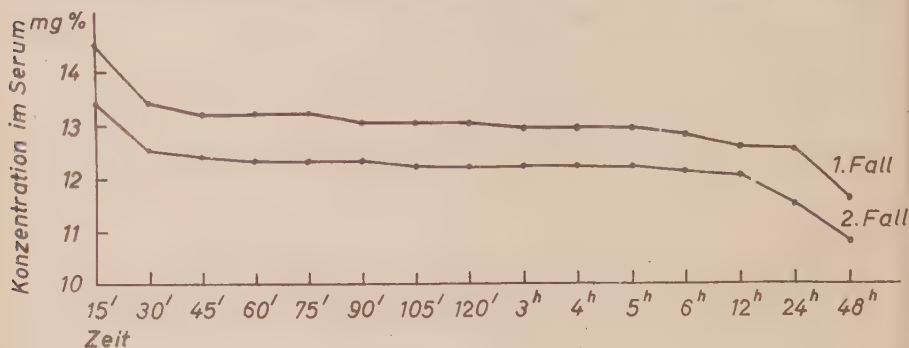


Abb. 4

der Blutkonzentration für Rhodanid im Verlauf von 48 Std, wobei wir die Untersuchungen jeweils nach 15 min in den ersten zwei Stunden, nach 1 Std innerhalb der ersten sechs Stunden und nach 12, 24 und 48 Std durchführten. Wir stellten fest, dass die vollständige Verteilung des injizierten Natriumrhodanid im Serum nach 1 Std erreicht wurde und dass zu diesem Zeitpunkt der Beginn der Ausscheidung anzunehmen ist. Wir wählten daher für unsere weiteren Untersuchungen den Zeitpunkt für die Blutentnahme zur Bestimmung des Natriumrhodanidserumspiegels 1 Std nach der erfolgten intravenösen Natriumrhodanidinjektion. Auch ODIER verwendete diesen Zeitpunkt für seine Untersuchungen.

Bestimmung des Normalwerts des Rhodanids im Blutserum.

Es ist bekannt, dass Rhodan normalerweise, allerdings in sehr geringen Mengen, im Serum des Menschen nachgewiesen werden kann. Im Rahmen unserer Untersuchungen war es notwendig, bei unseren Fällen den Gehalt des Serums an Rhodan nachzuprüfen und wir fanden bei der Untersuchung von 40 Fällen folgende Werte:

$$\begin{aligned}
 n &= 40 \\
 M &= 0,58 \text{ mg\%} \\
 \sigma &= 0,147 \\
 m &= 0,023 \\
 t &= 3,2 \\
 m \cdot t &= 0,074
 \end{aligned}$$

Mittelwert : $0,6 \pm 0,07 \text{ mg\%}$
(Normalwert)

Unsere Untersuchung an 40 Fällen ergab einen Mittelwert von $0,6 \pm 0,07$ mg% im Serum. Dieser Wert stimmt gut mit den Werten überein, die im Schrifttum mitgeteilt wurden (siehe oben). Wir sind wohl berechtigt diesen Wert als Normalwert des Rhodanids im Blut beim Menschen anzusehen.

Über die Ausscheidung des Natriumrhodanid, das intravenös injiziert wurde, im Urin liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, die nachweisen, dass diese in den ersten Stunden nur sehr gering ist. Auch ODIER berechnete, dass innerhalb der ersten Stunde keine Ausscheidung im Urin erfolgt, innerhalb von 3 Std 15,7 % der Gesamtausscheidung und innerhalb von 6 Std 19,9 % im Urin zu finden sind. Wir können daher bei der Bestimmung der Serumkonzentration des Natriumrhodanid 1 Std nach der Injektion auf die Urinwertbestimmung verzichten. Die Vernachlässigung der Urinwerte wirkt sich, wie wir gesehen haben, nicht auf das Endergebnis der Untersuchungen aus.

e.) Der extrazelluläre Flüssigkeitsraum
nach Anwendung umstimmender Mittel.

Im Folgenden wollen wir unsere Untersuchungsergebnisse darstellen, die wir bei Prüfung der Frage nach den Änderungen im Verhalten des EF nach Anwendung unspezifischer Mittel gewonnen haben. Die Bestimmung des EF führten wir mit der Natriumrhodanidmethode, deren Methodik wir oben schilderten, durch. Für den Nachweis einer erwarteten Veränderung des EF durch Anwendung unspezifischer Mittel wurden von uns 50 Kranke untersucht, die wegen Ekzem (29 Fälle), Psoriasis vulgaris (5 Fälle), Lichen ruber planus (6 Fälle), Herpes simplex recidivans (3 Fälle), Trichomytyia profunda (2 Fälle) und Akne vulgaris (5 Fälle) einer Umstimmungsbehandlung (Milch-, Borygemisch-, Eigenblut-, Olobintin 1 % und Pyrifereinjektionen) zugeführt werden mussten. Wir kontrollierten bei diesen 50 Fällen das Volumen des extrazellulären Wassers vor und nach der Umstimmungsbehandlung. Zwischen den beiden Kontrollen wurde ein Intervall von mindestens 3 und höchstens 6 Wochen eingehalten. Die beim ersten Versuch injizierte Natriumrhodanidmenge war zum Zeitpunkt der Wiederholung des Versuchs wieder restlos ausgeschieden, sodass darin keine Fehlerquelle bei der Beurteilung der Resultate liegen konnte. Die Injektionsmenge betrug jeweils 10 ccm einer Normallösung, die intravenös verabreicht wurde. Es wurden somit immer 0,81 g Natriumrhodanid inji-

ziert. Die Injektionen waren mit wenigen Ausnahmen von guter Verträglichkeit. Geringe Unverträglichkeitserscheinungen zeigten sich lediglich einige Male in Form von Schwindel und Abgeschlagenheit nach der Injektion; einige Kranke klagten über brennende Schmerzen im Arm während der Injektion, was wohl durch einen Gefässintimareiz der Cubitalvene bedingt war.

Untersuchungsergebnisse.

Bei den untersuchten Fällen wurde zunächst der Vorwert bestimmt, der sich, mit $0,6 \pm 0,07 \text{ mg\%}$ festlegen liess. Eine Stunde nach der Injektion des Natriumrhodanid wurde Blut entnommen, hiervon das Serum gewonnen und mit der oben beschriebenen Methode der EF-Gesamtflüssigkeitsraum bestimmt. Die Bestimmung der Blutmenge wurde nicht vorgenommen, sondern die Ergebnisse auf dem Vergleich der Werte des prozentualen Anteils des EF am Körpergewicht aufgebaut. Durch Vergleichen der gefundenen Werte des EF schliesslich, ausgedrückt in Prozenten des jeweiligen Körpergewichts, sollte gezeigt werden, welche Veränderungen des EF wir nach Anwendung eines umstimmenden Mittels nachweisen konnten.

Ein Beispiel soll die Berechnungsweise und die Verlässlichkeit der angewendeten Rhodanidmethode darstellen: Bei einem 45 kg schweren Kranken wurde 0,81 g Natriumrhodanid, enthalten in 10 cm Injektionsflüssigkeit, intravenös injiziert. 1 Std später wurde Blut entnommen, davon Serum gewonnen und der Extinktionskoeffizient = 1,0 abgelesen. Aus unserer Kurve wurde eine Serumkonzentration von 9,2 mg% bestimmt. Nach der Formel: $\text{EF} = \frac{\text{injizierte Rhodanidmenge in mg}}{\text{Serumkonzentration in mg\%}} = \frac{810 \text{ mg}}{9,2 \text{ mg\%}} = 88 = 8,8 \text{ Liter}$, d.i. 19,5 % des Körpergewichts, beträgt also der EF 19,5 % des Körpergewichts.

Die folgenden Berechnungen vermitteln uns die mit der Rhodanidmethode gewonnenen Werte bei 50 Personen vor Anwendung der Umstimmungsbehandlung (27 Männer, 23 Frauen, Beschreibung der vorliegenden Krankheiten und der angewendeten Mittel siehe unten).

Vor der Umstimmungsbehandlung: $n = 50$

$M = 20,03 \text{ \% d. Körpergewichts}$

$\sigma = 1,97$

$m = 0,279$

$t = 3,16$

$m \cdot t = 0,882$

Mittelwert: $\text{EF} = 20,0 \pm 0,9 \text{ \% d. Körpergewichts}$

Die folgende statistische Auswertung zeigt uns die bei den gleichen Kranken gewonnenen Werte nach Anwendung des Mittels der unspezifischen Therapie, 3-5 Wochen nach der ersten Blutentnahme und am 5. Tag nach der ersten Injektion des umstimmenden Mittels.

Nach der Umstimmungsbehandlung:

n = 50
M = 29,13 % d. Körpergewichts
s = 2,620
m = 0,371
t = 3,16
m.t = 1,172

Mittelwert: $EF = 29,1 \pm 1,2$ % d. Körpergewichts

Der Vergleich der Mittelwerte vor und nach der Umstimmungsbehandlung hatte folgendes Ergebnis: $D = 9,10$ % d.Kgw.

$t \cdot \frac{s}{\sqrt{n}} = 6,246$

Der Vergleich der Mittelwerte zwischen den einzelnen angewendeten unspezifischen Mitteln, siehe oben, liess statistisch keine Unterschiede sichern.

Beurteilung.

Überblicken wir das Ergebnis unserer Untersuchungen, so lässt sich zur Beurteilung Folgendes feststellen: Bei 50 Kranken, die an Ekzem, Psoriasis vulgaris, Lichen ruber planus, Herpes simplex recidivans, Trichophytia profunda und Akne vulgaris erkrankt waren, wurde der EF mit der Natriumrhodanidmethode bestimmt. Die statistische Auswertung ergab, dass das vorliegende Untersuchungsmaterial homogen war, also kein Gruppenunterschied, kein Unterschied bei den einzelnen Krankheiten, kein Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die vorliegenden Krankheiten hatten demnach keinen quantitativen Einfluss auf den EF. Der bei unseren 50 Fällen errechnete Mittelwert konnte bei unseren weiteren Untersuchungen als Grundwert, als Vergleichsgrundlage dienen. Wir dürfen diesen Wert als Normalwert des EF beim Menschen bezeichnen. Er beträgt nach unserer Berechnung $20,0 \pm 0,9$ % des Körpergewichts und entspricht dem in der Literatur angegebenen normalen Volumen des EF. Die Untersuchung des EF nach Anwendung eines Mittels der unspezifischen Therapie zeigte übereinstimmend und regelmässig ein Ansteigen des Volumens des EF gegenüber den gemessenen Werten vor der Umstimmungsbehandlung auf $29,1 \pm 1,2$ % des Körpergewichts. Die einzelnen angewendeten unspezifischen Mittel liessen, untereinander verglichen, keine Unterschiede statistisch sichern, so dass wir im vorliegenden Fall die Wirkung von Milch, Borygemisch, Eigenblut, Olobintin 40 % und Pyrifur als gleich stark bezeichnen können. Wir möchten noch anführen, dass bei sämtlichen Fällen, die wir untersuchten, die Umstimmungsbehandlung einen sehr guten therapeutischen Erfolg gebracht hatte. Es lässt sich also eine Übereinstimmung zwischen Leistungsfähigkeit der Umstimmungsbehandlungsmethode und der unter ihrem Einfluss nachweisbaren Volumen-

änderung des EF bestätigen. Damit wird auch der Wert der Reizkörpertherapie bei unseren Fällen in eindrucksvoller Weise hervorgehoben und wir sind wohl berechtigt, die Umstimmung des Organismus und vor allem auch eine Veränderung in der Reaktionslage der Cutis und Subcutis, die einen Hauptteil des EF enthalten, für diese Heilungsvorgänge verantwortlich zu machen. Es liegt nahe, die oben dargestellte Bedeutung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems für den Wasserhaushalt der Gewebe in diesem Zusammenhang besonders zu würdigen. Wir nehmen an, dass einer Vermehrung des Volumens des EF eine lokale Wirkung auf Vorgänge in der Haut gleichzustellen sind oder dass man sie als Ausdruck der veränderten Reaktionslage der Haut durch die Umstimmungsbehandlung ansehen darf.

Dem Ziel unserer Arbeit entsprechend versuchten wir in parallel laufenden Untersuchungen das Verhalten des EF nach ACTH-Anwendung zu prüfen. Wegen der Notwendigkeit zwischen den Untersuchungen einen Zeitraum von 3-5 Wochen zu legen und dem Mangel einer genügend grossen Zahl von Fällen, standen der Durchführung und Beurteilung dieser Versuche Schwierigkeiten entgegen und unsere Untersuchungsergebnisse liessen sich zudem nicht statistisch sichern. Wir hatten jedoch den Eindruck gewonnen, dass sich wahrscheinlich nach ACTH-Anwendung eine Vermehrung des Volumens des EF einstellt.

Diskussion.

Um die Lebensvorgänge der Haut, ein bis jetzt noch wenig geklärtes und äusserst kompliziertes Problem, zu erfassen, können wir verschiedene Teilgeschehen studieren und versuchen, die gewonnenen Befunde zu deuten. Es scheinen allgemeine Zustände des Organismus, die nicht spezifisch sind, die Reaktionsfähigkeit der Haut, beziehungsweise ihren funktionellen Zustand zu verändern. Wir beschäftigten uns in der vorliegenden Arbeit mit der Frage, welche Zustandsänderungen der Haut die Anwendung der unspezifischen Therapie herbeiführen kann und welche Erscheinungen damit im Zusammenhang stehen. Bei einer Reihe von Hautkrankheiten schliesst sich offenbar an nicht sichtbare krankhafte Störungen das anatomisch fassbare Geschehen an und erst die örtlichen oder ortsfernen Auswirkungen dieser Störungen werden für das Auge sicht- oder darstellbar (RANDERATH). Bei der Beobachtung

pathologischer Hautprozesse, die durch die Einwirkung unspezifischer Reize auf den Organismus günstig zu beeinflussen sind, konnten wir Untersuchungen durchführen, um die bisher noch nicht näher erforschten Vorgänge im Zusammenhang mit der unspezifischen Therapie aufzuklären.

Im Schrifttum wird allgemein eine Steigerung von Lebensvorgängen als Reizantwort des Organismus auf die verschiedenen Reize der Umstimmungsbehandlung angenommen. Nach der Auffassung von HOFF wird diese, ohne auf ein bestimmtes Organ oder Symptom eingestellt zu sein, durch den tiefgreifenden Einfluss auf die Regulationen des vegetativen Systems hervorgerufen. Als Folge der Reizbeantwortung des Organismus könnten im vegetativen System ein ständiger Wechsel von ergotropen und trophotropen Phasenabläufen (HESS) bestehen, die der 1. Phase = Übergewicht des Sympathicus beziehungsweise der 2. Phase = Übergewicht des Parasympathicus der vegetativen Gesamtschaltung nach HOFF entsprechen. So konnten wir bei einer Reihe chronischer Dermatosen ein Versagen der natürlichen Abwehrmechanismen nachweisen und bei diesen Krankheiten durch künstliche Herbeiführung unspezifischer Abwehrvorgänge sichere therapeutische Wirkungen und zuverlässige Erfolge erzielen. Hierzu verwendeten wir bei unseren Untersuchungen Milch, Eigenblut, Olobintin 40 %, Bory-Gemisch und Pyriper in Form von intramuskulären Injektionen.

Identische Behandlungserfolge wiesen wir auch mit ACTH und Cortison nach. Unter dem Eindruck der neuen Erkenntnisse vom Stress-Geschehen (Adaption nach SELYE), die eng mit den außerordentlichen Fortschritten der letzten Jahre auf dem Gebiet der Hormonleistungen der Hypophyse und Nebennieren zusammenhängen, wurden nun unsere Untersuchungen alsbald dahin geleitet, die nach unserer Meinung bestehende, weitgehende Parallele der neuen Untersuchungen von SELYE mit unseren Erfahrungen bei der Umstimmungsbehandlung und den Mitteilungen im Schrifttum zu ziehen. Inzwischen liegen auch eine Reihe von Arbeiten von HOFF, ZACH, SELYE, FRANKE u.a. vor, aus denen zu entnehmen ist, dass dem unspezifischen Abwehrvorgang von HOFF wohl die Wirkstoffe ACTH-Cortison zugrundeliegen.

Wir konnten uns überzeugen, dass offenbar jeder Stress, d.h. jede Reizbeanspruchung und selbstverständlich auch die unspezifische Therapie zum Adaptionssyndrom und damit zu einer Aktivie-

rung der Nebenniere führt. Von den Stressoren werden heute als gesichert z.B. Traumen, Kältereize, Intoxikation, nervöse und emotionelle Reize einschliesslich von Licht und Schall, besondere Pharmaka u.a. angenommen. Durch häufige und langdauernde oder zu starke Schädigungen kann es zu einer Entgleisung des Adaptionsvorganges kommen. Die hierbei auftretenden Störungen werden als Adaptionskrankheiten oder Anpassungskrankheiten bezeichnet, zu denen SELYE den Rheumatismus u.a. rechnet und zu denen heute auch allgemein eine Anzahl von Hautkrankheiten (Erythematodes, Pemphigus vulgaris, BOECKSches Sarkoid) gezählt werden können. ARNOLD fühlt sich berechtigt eine grosse Zahl von Hautkrankheiten als "Stress"-Dermatosen neu zu klassifizieren. Als eine Adaptionsentgleisung kann auch ein Zustand aufgefasst werden, der letzten Endes in einer Störung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems liegt (Arthritis rheumatica).

Wenn also ein Zuviel oder ein Zuwenig an Adaptionshormonen besteht, so ergeben sich als Adaptionskrankheiten notwendigerweise die entsprechenden Hautkrankheiten, die dann eine günstige Beeinflussung durch ACTH beobachten liessen. Die Prüfung des Kortikoidspiegels bei diesen Fällen ergab nicht immer eine Verminderung des absoluten Wertes und muss wohl in Richtung der relativen Höhe beurteilt werden. Das würde nach SELYE bedeuten, dass bei diesen Fällen, bezogen auf den krankhaften Zustand, relativ zu wenig Kortikoide gebildet werden. Wir möchten annehmen, dass solche Kranke sich auch lange Zeit in einem biologischen Gleichgewicht hinsichtlich des Adaptionssyndroms und der Stressorkräfte, die sie wie jeden Gesunden treffen, befinden können und damit scheinbar gesund erscheinen. Die Krankheit oder ein neuer Schub der vorliegenden Dermatoze aber bricht aus, wenn zu der Reizung eine Entgleisung des Adaptionsvorganges oder eine Schädigung beziehungsweise eine veränderte Reaktionsweise des Erfolgsorgans sich einstellt. Damit würden wir auch den charakteristischen Verlauf dieser Dermatosen und die eintretenden Rückfälle nach Absetzen der Hormonbehandlung erklären.

Die Stress-Konzeption von SELYE ist von mancher Seite als Abstraktion abgelehnt worden, weil damit nur ein mehr theoretisch vorgestellter Begleitvorgang bei der Exposition gegenüber einem klar charakterisierten Agens bezeichnet werde. Es sei, wie HOFF unter dem Eindruck der klinischen Bedeutung des Problems

der vegetativen Regulation betont, der dem unspezifischen Abwehrvorgang beziehungsweise dem Adaptionssyndrom SELYE's zugrundeliegende vegetative Regulationsvorgang offenbar komplizierter, als er von manchen Forschern angesehen worden ist. HOFF ist der Ansicht, dass der unspezifische Abwehrvorgang von einem komplizierten Regulationssystem gesteuert wird, bei dem sowohl nervöse, als auch hormonale und humorale Faktoren (Diencephalose, RICKER'sche Regulationspathologie, SPERANSKY'sche Theorie) mitwirken. Eine rasche Reizbeantwortung liefere vielleicht vorwiegend über neurale Faktoren im vegetativen System ab, während dauernde Reize eine Anpassung (Adaption) durch einen mehr humoralen Wirkungsmechanismus zur Folge habe. ACTH stimuliert die Nebennierenrinde zur Sekretion der 11-Oxykortikoide und vor allem des Cortison. Die grosse Ähnlichkeit bei diesem Geschehen zwischen Umstimmungsbehandlung und ACTH-Therapie muss doch als sehr weitgehend bezeichnet werden, wenn man den Begriff HOFF's der vegetativen Gesamtumschaltung mit SELYE's "syndrom with general manifestation" vergleicht, wenn man die Bezeichnung "unspezifischer Abwehrvorgang" mit SELYE's Widerstandssteigerung und Adaption in Beziehung setzt und wenn man schliesslich in Betracht zieht, dass HOFF ebenso wie SELYE die völlige Unspezifität der Auslösbarkeit dieser Reaktionen von jeher betonten. Die oben genannten Befunde, die SELYE in seinem 2. Stadium des Widerstandes aufführt, entsprechen genau den seit langem bekannten Zeichen der gesteigerten Abwehr in der ersten Phase der Gesamtumschaltung nach HOFF.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich die enge Verwandtschaft zwischen der Umstimmungsbehandlung und der ACTH-(Cortison-)Therapie, für die unsere Untersuchungsergebnisse, wie wir unten sehen werden, noch weitere Beweise lieferten. Als Beweise sind wohl auch die folgenden Mitteilungen einiger Autoren zu werten: Im Verlauf der Reizkörperbehandlung fand LEONHARTSBERGER eine relative und absolute Vermehrung der vorwiegend aus der Nebenniere stammenden Steroide bei der fraktionierten Hormonbestimmung der 17-Ketosteroide im Harn. SVARTZ berichtete ebenfalls über eine Reaktion der 17-Ketosteroidausscheidung nach Milcheinspritzungen. Nach der Umstimmungsbehandlung mit Pyrifur wiesen PFEFFER und TAUDINGER erhöhte 11-Oxykortikoidausscheidung nach.

Um Veränderungen im funktionellen Zustand der Haut sichtbar zu machen, verwendeten wir Untersuchungen über die Resorptions-

und Diffusionsverhältnisse der Haut, die eine Veränderung der Reaktionslage der Haut nachweisen konnten. Mit parallel laufenden Untersuchungen versuchten wir überdies diese Veränderungen nach Umstimmungsbehandlung und nach ACTH-Therapie zu erfassen, worüber wir in der Literatur noch keine Angaben fanden. Wohl aber existieren schon einige Berichte über Veränderungen von Hautreaktionen nach unspezifischen Massnahmen, wie heterologe und homologe Sera, kolloidale Metalle, Stärke, Jodtherapie, nach verschiedenen Infektionen, Fieber, Kachexie, die von HOKE, SHERRIK, KOLMER, STOCKES mitgeteilt wurden. Durch unspezifische Massnahmen sei eine Veränderung der Reaktionsfähigkeit der Haut bedingt, die sich z.B. an der Tuberkulinreaktion gewöhnlich mit einer Abschwächung äusserte. LUITHLEN nahm das experimentelle Studium der veränderten Reaktionsfähigkeit der Haut unter Hinweis auf den Zusammenhang mit der Durchlässigkeit der Capillaren von der vasculären Seite her mit Krotonöl als Reizmittel in Angriff. Er fand die Reaktionsfähigkeit der Haut erniedrigt. SCHMIDT zeigte, dass kleine Dosen bei Proteininjektionen die Durchlässigkeit der kleineren Gefässe erhöhten, grosse Dosen sie verminderten und PFANNENSTIEL stellte durch Testverfahren fest, dass man für den Wirkungsmechanismus der unspezifischen Therapie, die zu einer gesteigerten Aktivität des Organismus führte, eine Capillarerweiterung annehmen kann. LEONHARTSBERGER vermutet, dass Veränderungen der vegetativen Tonuslage eine Beeinflussung der Endstrombahn des Blutes bewirken. Er verwendete zu seinen Untersuchungen die Elektrodermatographie, das Rheoangiogramm, den Ablauf des Kälte-Wiedererwärmungstestes und Messungen der Hauttemperatur während der Reizkörperbehandlung und fand tatsächlich eine Beeinflussung der Durchblutung. Die Veränderung der Reaktionslage der Haut durch die Funktionsänderung der terminalen Strombahn, konnten wir auch mit der paravertebralen Sympathicus-Blockade und der indirekten Röntgenbestrahlung des Sympathicus-grenzstranges, die die vegetative Zustandslage der Haut beeinflussten, erreichen. Bei entsprechenden Dermatosen wendeten wir diese Massnahmen mit sehr gutem Erfolg an. Zunahme der Capillarpermeabilität, Beeinflussung von Gefässspasmen, Beschleunigung der Durchblutung durch Hebung des neurovegetativen Tonus und somit Veränderungen der Stoffwechselvorgänge und des Flüssigkeitsaustausches durch verschiedene Kräfte im Bereiche der Endstrombahn

wurden von den genannten Autoren als wesentlich erachtet. Vielleicht darf man unter der Annahme einer organspezifischen Erregbarkeit der Haut auch die von SPERANSKY behaupteten unmittelbaren trophischen und dystrophischen nervalen Funktionen hier erwähnen und auch auf die RICKERSche Relation in der Reihe Nerv-Blutbahn-Gewebe im Verlauf der unspezifischen Reiztherapie, die die Beschleunigung in der terminalen Strombahn auslösen würde, hinweisen. Die Vorstellung einer zum neurovegetativen Syndrom (NONNENBRUCH) führenden veränderten Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems, könnte man hier auf die funktionellen Verhältnisse peripherer Strombahnanteile, die Endstrombahn, über die wir in Bezug auf eine Reihe von Dermatosen durch GOTTRON unterrichtet wurden, anwenden. Nach GOTTRON sind es namentlich die periphersten Anteile der Blutstrombahn, die Capillaren, unabhängig vom zu- und ableitenden Stromgebiet, die auf Reize reagieren können.

Um Änderungen der Resorptions- und Diffusionsverhältnisse der Haut sichtbar zu machen, stellten wir Untersuchungen mit der von uns angegebenen Kongorotreaktion an. Diese Hautreaktion entsteht, wenn man 0,1 ccm einer 0,1 %igen wässrigen Kongorotlösung intracutan injiziert; sie zeigt uns durch die Beurteilung ihres Ablaufes die Resorptionsgeschwindigkeit in der Haut an. Unsere Hautreaktion ist durch zwei Merkmale charakterisiert: 1. Grösste Ausdehnung der Reaktion; 2. Ablaufszeit. Wir bestimmten bei 150 gesunden Personen einen Normalwert der Reaktion und fassten Abweichungen von diesem Wert als Anzeichen für eine veränderte Hautresorption auf.

Nach den Ausführungen von LOESCHKE scheint das Eindringen von in das Gewebe eingespritzten Farbstofflösungen in diffuser Form in die Spalten des mesenchymalen Gewebes festzustehen. Der Resorptionsvorgang in der Haut erfolgt nun von dort aus durch die Übergabe an Blut- und Lymphgefässe der Haut. Wie sich aus den Arbeiten von BÜRGI, GREIM, OPPENHEIM und SCHOLL entnehmen lässt, können die Resorptionsmöglichkeiten der Haut aber nur zum Teil auf Diffusion und Osmose allein beruhen, da diese Vorgänge an ein Konzentrationsgefälle gebunden sind und Diffusionen mit dem Konzentrationsausgleich auf beiden Seiten der Membran beendet sind. Der wesentliche Teil des Resorptionsvorganges muss sich wohl in den Lymphscheiden abspielen, von denen alle

Capillaren umgeben sind. MILBRADT meint in diesem Zusammenhang, dass, wie Ausscheidungsversuche im Harn zeigten, Gefässerweiterung die Resorption von an und für sich resorbierbaren Stoffen beschleunigt, Gefässverengung sie dagegen hemmt. Die Gefässe sind jedoch für die Resorption wiederum nicht allein als massgebend zu betrachten. Dieser Aufgabe unterziehen sich vielmehr noch Zellen, die in erster Linie, wie SCHREINER und WENDELBERGER ausführen, Angehörige des reticuloendothelialen Apparates, Capillarendothelien und Histiocyten sind. Die pathologischen beziehungsweise pathophysiologischen Vorgänge, die im Gewebe der Haut selbst ablaufen, sind also von noch grösserer Bedeutung als die an den Gefässen. Eine sehr wertvolle Unterstützung erfährt nun das reticuloendotheliale System durch Änderungen der Zirkulation, und die Funktion der Zelle ist wohl ein Vorgang, der die Resorption beeinflussen kann. Der funktionelle Zustand in der Haut wird durch die für einen bestimmten Zeitpunkt gerade bestehenden Gewebeverhältnisse geformt. Eine Veränderung des funktionellen Zustandes der Haut wird sich demnach in einer Änderung der Resorptions- und Diffusionsvorgänge der Haut gegenüber einer Farbstofflösung zeigen, die wir mit unserer Kongorotreaktion sichtbar machen konnten.

Eine weitere Methode, um funktionelle Veränderungen der Haut nachzuweisen, ist die Bestimmung der Resorptionszeit einer intracutan angelegten Kochsalzquaddel, die auch ein empfindliches Reagens auf Verschiebungen und Veränderungen des Wasserhaushaltes der Haut darstellt (PERUTZ, LESZYNSKY, OLMSTEDT, LASH u.a.). Im wesentlichen besteht also auch für die Quaddelresorptionszeit eine Abhängigkeit von den peripheren Durchblutungsverhältnissen in der Haut und den Tonusverhältnissen der sympathischen Fasern dieses Organs. Der Resorptionsablauf in der Haut ist, wie ADLERSBERG und PERUTZ, MONCORPS nachwiesen, dabei wohl sicher von aktiven Zelleistungen abhängig. In diesem Zusammenhang muss man sich noch der neuen Erkenntnisse über die Rolle des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems erinnern, die für diese Frage grosse Bedeutung haben. Diese Annahme bekräftigen die Untersuchungen von SUMMA und VOLPICELLI, die über den Einfluss künstlichen Fiebers auf die Antimucinaseaktivität der Haut berichten und auf der Höhe des künstlich ausgelösten Fiebers eine Verminderung der Hyaluronidaseausbreitung unter der Haut beobachteten.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die von KORTING betonte Bedeutung der Zwischenhirn-Hypophysenregulation für den Flüssigkeitshaushalt und die Resorptionsbeschleunigung und damit auch für den Ablauf der Quaddelresorptionszeit. Übrigens fanden SULZBERGER, HERRMANN, BAER und MILLBERG eine Verkürzung der Quaddelresorptionszeit während und nach der ACTH-Cortison-Behandlung.

In unsere Untersuchungen nahmen wir auch die Prüfung der Reaktionslage der Haut nach Röntgenbestrahlung der Haut mit mittelharter Strahlung und nach Lichtbestrahlung der Haut auf. Wir unterstellten dabei den Wirkungen beider Strahlenarten die Fähigkeit, auch als unspezifischer Reiz auf den Organismus einzuwirken. In der Literatur wurden eine Reihe von Allgemeinwirkungen der Röntgenstrahlen ähnlich den bei parenteraler Proteinkörpertherapie beschrieben (KÖNIGER, KROETZ, SELYE). Aber auch der durch die schädigende Wirkung von schon kleinen Röntgenstrahldosen hervorgerufene örtliche Gewebszerfall (körpereigene Proteine) kann dafür angeschuldigt werden. Ein weiterer Beweis für die Wirkung ionisierender Strahlen als unspezifischer Reiz auf den Organismus soll, nach den Untersuchungen von MAURER, das Auftreten von Adenosintriphosphorsäure (ATP) im Plasma und Verminderung im Vollblut sein; ebenso verhält sich die ATP unter Stressbedingungen im Pyriferschokk. Gleichzeitig mit dem Anstieg der ATP im Plasma wurde auch ein Anstieg des Kaliumgehaltes im Serum gefunden. In Analogie stehen hierzu die Untersuchungsergebnisse von MENKIN, der im Anschluss an die Bestrahlung bei Gaben von 17-oxy-11-dehydrocorticosteronacetat nicht mehr den vorher gesehenen Anstieg des Serum-Kalium und der ATP im Plasma nachweisen konnte.

In ähnlicher Weise wie die Röntgenstrahlen sind auch die Lichtstrahlen in der Lage unspezifische Reizwirkung auszuüben (ROLLIER, PFEIFFER, V.TAPPEINER, SINGER, POTTENGER, SELYE). Auch eine Herdreaktion im Sinne der unspezifischen Reaktion nach Lichteinwirkung ist uns gut bekannt (z.B. bei Lupus vulgaris). Die enge Verwandtschaft der unspezifischen Therapie mit der SELYE'schen Stresstheorie müssen wir auch hier wieder betonen, vor allem wenn wir die Fernwirkung der Hautbestrahlung mit ultravioletem Licht berücksichtigen; von URBAN wurde hierbei die Hypophyse als Zwischenstation beschrieben.

In verschiedenen Untersuchungsreihen prüften wir nun die

Reaktionslage der Haut mit Hilfe unserer Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit und beurteilten das Verhalten dieser Hautreaktionen bei folgenden Versuchsanordnungen: 1.) Nach Anwendung oben genannter umstimmender Mittel; 2.) nach paravertebraler Sympathicus-Blockade; 3.) nach indirekter Sympathicus-grenzstrangbestrahlung mit Röntgenstrahlen; 4.) nach Röntgenbestrahlung der Haut; 5.) nach Lichtbestrahlung der Haut; 6.) nach ACTH-Cortison-Therapie. Mit statistisch ausgewerteten Messergebnissen fanden wir signifikante Unterschiede im Ausfall der Kongorotreaktion und Quaddelresorptionszeit vor und nach Anwendung der eben genannten Massnahmen. Diese zeigten sich übereinstimmend in Beschleunigung beziehungsweise Verkürzung der Hautreaktionen. Damit ergibt sich, dass die Resorptions- und Diffusionsvorgänge in der Haut im Sinne einer Steigerung und eines schnelleren Ablaufes als Effekt der unspezifischen Therapie und der anderen Massnahmen beeinflusst wurden. Die von uns vermutete gleichartige Wirkung aller Massnahmen und dementsprechend auch gleichmässige Beeinflussung der Reaktionslage der Haut konnte somit nachgewiesen werden. Inzwischen liegen auch zwei Mitteilungen in der Literatur vor, die unsere Ergebnisse bestätigen: SCHMÜCK-KING stellte bei Novocainblockaden eine Verkürzung der Quaddelresorptionszeit fest und SULZBERGER, SAUER, BAER und MILLBERG fanden die gleichen Ergebnisse mit der Quaddelresorptionszeit nach ACTH-Behandlung. Die in unseren Untersuchungen nachgewiesene beschleunigte Resorption des Kongorots bei gleichzeitig beobachteten Veränderungen des Serumeiweissbildes, über die wir unten noch berichten werden, veranlasst uns, an die durch die Fortschritte der modernen Bluteiweissforschung erkannten Bindungen von Farbstoffen an die Serumeiweisskörper zu denken. BENNHOLD gibt an, dass man heute die Zahl der von den Serumeiweisskörpern gebundenen und mit ihnen wandernden Substanzen auf mehrere hundert schätzen darf und dass man über die Vielseitigkeit der Vehikelfunktionen der Serumeiweisskörper mit qualitativ und quantitativ abgestuften Haftaffinitäten für verschiedene Substanzen schon gut unterrichtet ist. BENNHOLD konnte noch nachweisen, dass das radioaktiv markierte Serumeiweissvehikel z.B. seine Farbstoff"last" bis in bestimmte Zellen hinein begleitet (RES und Tubulusendothel der Niere). Für unsere vorliegenden Untersuchungsergebnisse des Farbstoff-Abtransportes könnten diese Beobachtun-

gen von Bedeutung sein.

Die nachgewiesenen Resorptions- und Diffusionsveränderungen der Haut nach Anwendung unspezifischer Massnahmen deuten auf eine Verschiebung und Veränderung des Wasserhaushaltes der Haut hin. Wie GIBIAN angibt, steuert Hyaluronidase in zahlreichen Geweben, in denen sie vorkommt, wozu auch die Haut gehört, hormonell durch Zustandsänderungen den Wasserhaushalt. Mit grosser Wahrscheinlichkeit läuft diese Steuerung über das Hypophysen-Nebennierenrindensystem. Wir haben schon oben auf die Bedeutung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems für die unspezifische Reaktion hingewiesen und Veränderungen in der Hyaluronidaseausbreitung in der Haut nach unspezifischen Reizen kennengelernt. Es sind also Zusammenhänge zwischen dem Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System und den Funktionen der Haut, sowie zwischen den unspezifischen Reaktionen im Verlauf der Umstimmungsbehandlung und der ACTH-Wirkung vorhanden. Wir versuchten in einer weiteren Versuchsreihe durch Beobachtungen des Heilerfolges bei schlechtheilenden Ulcerationen der Haut die günstigen Therapieerfolge, die wir einerseits mit einer Umstimmungsbehandlung (Pyripher), andererseits mit lokaler Anwendung von Hyaluronidase (Unterspritzung der Ulcera) erzielten, auf einen Nenner zu bringen. Wir möchten annehmen, dass wir mit der Hyaluronidasebehandlung einen Teileffekt der unspezifischen und der ACTH-Therapie, nämlich deren Hyaluronidaseeffekt, nachahmen konnten. Auch darin würde sich wieder die enge Verwandtschaft der Wirkungen der unspezifischen Therapie und des Adaptionssyndroms zeigen.

Nachdem wir die Quaddelresorptionszeit als eine Methode um funktionelle Veränderungen der Haut nachzuweisen, aber auch als ein empfindliches Reagens auf Verschiebungen und Veränderungen des Wasserhaushaltes der Haut kennengelernt hatten, versuchten wir durch Untersuchungen über den Wasserhaushalt und den extrazellulären Flüssigkeitsraum im Rahmen der unspezifischen Therapie tiefer in dieses Problem einzudringen. Man ist bereits relativ gut darüber unterrichtet, dass ACTH, das eine diuretische Wirkung besitzt, den Mineral- und Wasserhaushalt beeinflusst und wohl für Natrium- und Wasserretention, sowie gesteigerte Kaliumausscheidung verantwortlich sein kann (LLOYD, MERTENS, GRÜTTNER und ROSS). Auch Fragen über eine Beeinflussung des Elektrolythaushaltes mit Kationenaustauschern tauchen hier auf. Von vielen

umstimmenden Mitteln ist ebenfalls ein diuretischer Effekt bekannt, der bisher als lymphagoge Wirkung aufgefasst wurde (SCHITTENHELM). Theoretische Einzelheiten der allgemeinen Physiologie und Pathophysiologie des Wasserhaushaltes und des Wasserstoffwechsels bei Hautkrankheiten wurden von SIEBECK, BECHHOLD, FREUDENBERG und GYÖRGY, MARCHIONINI, MALLINCRODT-HAUPT, PERUTZ u.a. dargelegt. Neuerdings versuchte GAGEL nachzuweisen, dass die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirns, von dem wir, wenn auch noch nicht sicher im anatomischen so doch im funktionellen Sinne zu sprechen berechtigt sind, für den Wasser- und Kohlehydrathaushalt klar ist. Das gleiche Bild entwirft HORTEN, der nach Kurzwellenbestrahlung des Hypophysenzwischenhirns eine überraschende Steigerung der Diurese beobachtete; damit bedient er sich einer Methodik, mit der die Funktionen dieses wichtigsten Regulationssystems des menschlichen Organismus leicht zu untersuchen sind. Von dermatologischer Seite berichtete HEINSEN, der den Hypophysin-Thyroxin-Wasserversuch als Test für Untersuchungen der Wasserstoffwechselregulation anwendete, dass bestimmte Hautkrankheiten mit Funktionsstörungen des diencephalohypophysären Systems einhergehen und möglicherweise durch eine Dysregulation dieser Zentren hervorgerufen sein könnten. Auch SERKE und HOPPE, BRAUN-FALCO und WEBER, KORTING fanden bei Nebenniereninsuffizienz, sowie bei der Wirkung von Pharmaka auf den Hypophysineffekt Beeinflussungen des Wasserhaushaltes.

Wir untersuchten das Verhalten des Wasserhaushaltes des Organismus nach Anwendung von umstimmenden Mitteln und nach ACTH-Behandlung mit dem Wassertrinkversuch und dessen Beeinflussung durch den antidiuretischen Hypophysineffekt (als Stammhirnimpuls). Die Urinausscheidung wurde vor und nach einer Hypophysininjektion, sowie nach Hypophysin + Umstimmungsbehandlung beziehungsweise ACTH-Therapie bestimmt. Dabei fanden wir, dass der diuretische Reiz der Umstimmungsbehandlung und des ACTH bei unseren Fällen nicht so stark gewesen war, um für sich allein den Trinkversuch zu beeinflussen. Der Reiz war aber stark genug, um dem Effekt des Hypophysins entgegenzuwirken und ihn signifikant abzuschwächen. Auch hier zeigte sich uns wieder das völlig identische Verhalten der Versuchsergebnisse bei der unspezifischen Therapie und bei der ACTH-Behandlung.

Im Rahmen dieser Untersuchungen über den Wasserhaushalt wen-

deten wir unsere Aufmerksamkeit noch dem extrazellulären Flüssigkeitsraum in dem grossen Gebiet der Cutis und Subcutis im Zusammenhang mit der Wirkung unspezifischer Reaktionen zu, den wir mit der Natriumrhodanidmethode bestimmten. Wir erwarteten, dass sich die Reaktionen des Organismus infolge der Einwirkung von umstimmenden Massnahmen auch an Veränderungen des Volumens des extrazellulären Flüssigkeitsraumes ablesen lassen würden, denn einige neue Mitteilungen im Schrifttum über die Regulation zwischen intra- und extrazellulärem Flüssigkeitsraum sprechen in diesem Sinne. Den zur Aufrechterhaltung des normalen Gleichgewichts erforderlichen Kationen Spiegel im Blut und in der extrazellulären Körperflüssigkeit zu regulieren, wiesen GILMAN und BRAZEAU als Aufgabe der Nieren nach. MUDGE fand, dass die Beziehungen zwischen dem intra- und extrazellulären Flüssigkeitsraum des Körpers und dem Elektrolythaushalt in spezifischen Stoffwechselfunktionen einzelner Parenchyme, die in besonderer Weise auf den Elektrolythaushalt einwirken, bestehen. Schliesslich zeigte KNOWLTON die grosse Bedeutung der Nebenniere für die Regulation zwischen intra- und extrazellulärem Wasserhaushalt auf.

Wir konnten nun nach Anwendung der unspezifischen Therapie regelmässig ein signifikantes Ansteigen des Volumens des extrazellulären Flüssigkeitsraumes mit unseren Untersuchungen nachweisen. Es war dabei die Übereinstimmung zwischen Leistungsfähigkeit der Umstimmungsbehandlung und der durch ihren Einfluss eintretenden Volumenveränderung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes festzustellen, die wir nicht ohne weiteres klar zu deuten vermögen. Man kann annehmen, dass die Beeinflussung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes eine Folgeerscheinung der unspezifischen Reaktion, vielleicht auch der veränderten Reaktionslage der Haut darstellt; man kann andererseits aber auch die Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes als primäre Reaktion auffassen, die dann u.U. zu der günstigen Beeinflussung pathologischer Hautprozesse führt.

Abschliessend wollen wir noch unsere Untersuchungsergebnisse bei der Prüfung des Verhaltens des Serumeiweisses nach unspezifischen Reizen diskutieren. Unsere Untersuchungen stellten die Veränderungen im Serumeiweiss vor der Behandlung und nach Anwendung von umstimmenden Mitteln, nach Röntgenbestrahlung (als unspezifischer Reiz) der Haut und nach ACTH-Therapie fest. Bei un-

seren untersuchten Fällen bestanden vor der Behandlung keinerlei pathologische Veränderungen der Serumeiweisskörper, sodass wir hervorragende Vergleichsmöglichkeiten besaßen. Unsere Untersuchungen liessen bei den Serumlabilitätsreaktionen nur wahrscheinliche, jedoch nicht signifikante Ergebnisse erkennen, die auf Veränderungen hinweisen. Dagegen konnten wir mit unseren elektrophoretischen Untersuchungen klare Zusammenhänge aufdecken. Die von einigen Autoren bereits mitgeteilten Untersuchungen über Serumeiweissbildveränderungen nach ACTH-Behandlung, wurden von uns auf die bisher noch nicht in der Literatur beschriebene Beeinflussung des Serumeiweissbildes durch die unspezifische Therapie ausgedehnt. FARNSWORTH und auch BERNSELD konnten nach ACTH-Behandlung öfters ein starkes Absinken der Betaglobuline feststellen. Dagegen fand WANG Verminderung der Gammaglobuline. BOGIOVANNI und HENCH berichteten über eine Rückführung zur Norm nach ACTH-Behandlung, falls durch vorliegende Krankheiten das Verhältnis von Albumin zu Globulin gestört war. SCHNEIDER fand im Tierexperiment nach dieser Hormontherapie im Serumeiweissbild eine starke Gesamteiweissverminderung und Absinken der Gammaglobuline.

Allen bei unseren Untersuchungen gefundenen Werten ist gemeinsam, dass sie ein Absinken der Albumine und eine auffällige Gammaglobulinerhöhung kennzeichnet. Nach der Umstimmungsbehandlung stellten wir noch ausserdem ein Ansteigen der Alpha- und Betaglobuline fest, wobei allerdings die Betaglobuline nicht statistisch gesichert werden konnten. Bei unseren Fällen mit Röntgenbestrahlung handelte es sich um Dermatosen, die mit dieser Therapie an grossen Hautfeldern angegangen wurden. Patienten, die wegen kleiner Carcinomherde des Gesichts nur kleine Bestrahlungsfelder erhielten, liessen keine Veränderungen am elektrophoretischen Bild erkennen. Erst nach Bestrahlung eines relativ grossen Hautfeldes werden die oben bereits genannten unspezifischen Wirkungen ersichtlich. Wir fanden bei unseren Fällen mit Röntgenbestrahlungen an grossen Hautfeldern neben Hypalbuminämie und Gammaglobulinvermehrung noch weiterhin eine Erhöhung der Betaglobuline mit signifikanten Unterschieden gegenüber dem vor der Bestrahlung normalen Serumeiweissbild. Unsere mit ACTH behandelten Fälle liessen eine Verminderung der Albumine, geringe Vermehrung der Alpha- und Betaglobuline und ein Ansteigen der Gammaglobuline erkennen, wobei aber nur ein auffälliger Anstieg der Gammaglobu-

line signifikant war. Demnach wurden in unseren letzteren Untersuchungsergebnissen offensichtlich eindeutige Veränderungen des Serumeiweissbildes in der Widerstandsphase (SELYE) erkannt.

Die von den oben genannten Autoren mitgeteilten Serumeiweissveränderungen unterscheiden sich durch gegenteilige Befunde von unseren Untersuchungsergebnissen, was offensichtlich durch den verschiedenen Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchungen zu vermuten ist, da die genannten Untersucher ihre Ergebnisse erst nach länger dauernder Behandlung mit ACTH gewonnen hatten. Wir nahmen bewusst unsere Untersuchungen zu einem Zeitpunkt vor, der als der Beginn der Wirkung der Hormone aufzufassen ist, dem Effekt einer Umstimmung gleichkommt und der Widerstandsphase nach SELYE zuzurechnen ist. Übereinstimmend mit unseren Untersuchungsergebnissen sind dagegen die Ergebnisse elektrophoretischer Untersuchungen nach dosierter körperlicher Belastung von HEINEN, CZAJA, LOOSEN und ZERLETT, wobei 10 min nach der als Stress aufzufassenden Belastung eine Senkung der Albuminwerte und eine deutliche Zunahme der Gammaglobulinfraktion auftrat.

Wenn wir rückblickend unsere Untersuchungsergebnisse aneinander reihen, so lässt sich eine klare Parallele zwischen der Wirkung der Umstimmungsbehandlung und der ACTH-Wirkung feststellen. Diese gab uns die Möglichkeit wichtige Vergleiche zu ziehen und die enge Verwandtschaft zwischen den beiden Behandlungsmethoden darzulegen; sie ermöglichte uns weiterhin neue Einblicke in den Wirkungsmechanismus beider Methoden durch unsere Befunde zu erhalten. Neben den auf Grund unserer Beobachtungen erkannten therapeutischen Indikationen, konnten wir der Frage näher treten, eine Reihe von Hautkrankheiten (siehe oben) unter diesen neuen Gesichtspunkten aufzufassen und neu einzuordnen.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurden durch parallel laufende Untersuchungen über bisher noch nicht näher erforschte Vorgänge nach Anwendung von unspezifischen Reizen und ACTH neue Einblicke in die biologischen Reaktionen im Verlaufe der unspezifischen Therapie gewonnen. Folgende statistisch ausgewertete Untersuchungsergebnisse wurden bei 880 Kranken innerhalb von 8 Jahren erzielt:

1.) Mit der von uns angegebenen Hautreaktion mit Kongorotlösung

können die Resorptions- und Diffusionsvorgänge der Haut sowie Änderungen ihrer Reaktionslage beurteilt werden.

- 2.) Nach Anwendung von Milch, Eigenblut, Olobintin 40%, Borygemisch und Pyrifer als umstimmende Mittel, wies die Kongorotreaktion eine Beschleunigung der Resorptionsvorgänge in der Haut nach. Damit übereinstimmende Untersuchungsergebnisse zeigte die Kongorotreaktion auch nach Anwendung von ACTH.
- 3.) Veränderungen der Reaktionslage der Haut im Sinne einer Verkürzung fanden wir weiterhin mit der Quaddelresorptionszeit nach ALDRICHE und MCCLURE. Nach Anwendung von umstimmenden Mitteln stellte sich eine Verkürzung der Quaddeldauer ein. Auch hier zeigte sich nach ACTH-Behandlung wiederum eine Beschleunigung der Quaddelresorptionszeit.
- 4.) Nach paravertebraler Sympathicus-Blockade erhielten wir ebenfalls eine Beeinflussung der Resorptions- und Diffusionsvorgänge der Haut, die mit beschleunigten Reaktionsabläufen nachgewiesen wurde. Die indirekte Bestrahlung des Sympathicusgrenzstranges führte zu den gleichen Ergebnissen, die mit der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit sichtbar gemacht wurden. Aus den bisher gewonnenen übereinstimmenden Ergebnissen kann somit eine Beeinflussung der Endstrombahn der Haut als Folge der Umstimmungsbehandlung und ACTH-Therapie angenommen werden.
- 5.) Es konnte die Eigenschaft der Röntgenstrahlen, nach Bestrahlung der Haut als unspezifischer Reiz zu wirken und unspezifische Reaktionen auszulösen, aufgezeigt werden. Ebenfalls wurde der Nachweis erbracht, dass Lichtstrahlen im Sinne der unspezifischen Reaktion wirken. Das Verhalten der Kongorotreaktion und der Quaddelresorptionszeit liessen übereinstimmend nach Röntgenbestrahlung beziehungsweise Lichtbestrahlung der Haut beschleunigte Resorptions- und Diffusionsvorgänge der Haut erkennen.
- 6.) Unsere therapeutischen Erfolge mit der Umstimmungsbehandlung und der ACTH-Therapie bei Hautkrankheiten fanden durch die nachgewiesenen Änderungen der Reaktionslage der Haut eine Erklärung. Die Gleichartigkeit der beiden Methoden lässt den Schluss auf einen gleichartigen Wirkungsmechanismus zu, der letzten Endes als ein Cortisoneffekt erkannt wurde.
- 7.) Bei der Untersuchung der Serumeiweisskörper von Kranken, die

unter dem Einfluss der unspezifischen Therapie und ACTH-Behandlung standen, zeigten die Serumlabilitätsreaktionen und insbesondere die elektrophoretischen Untersuchungen übereinstimmende Veränderungen. Gemeinsam war ein Absinken der Albumine und Ansteigen der Gammaglobuline; insbesondere fand sich nach der Umstimmungsbehandlung noch ausserdem ein Ansteigen der Alpha- und Betaglobuline; nach Röntgenbestrahlung der Haut eine Erhöhung der Betaglobuline; nach ACTH-Behandlung in der "Widerstandsphase" Vermehrung der Alpha- und Betaglobuline.

- 8.) Die Frage der Bedeutung des Hyaluronsäure-Hyaluronidase-Systems für die unspezifische Reaktion wurde verfolgt und an übereinstimmenden Behandlungserfolgen bei Ulcerationen der Haut nach Pyriferrfieberbehandlung und Kinetinunterspritzung demonstriert.
- 9.) Die Untersuchungen des Wasserhaushaltes und des extrazellulären Flüssigkeitsraumes nach Umstimmungsbehandlung und ACTH ergab eine gleichartige Beeinflussung durch beide Methoden. Bei Trinkversuchen zeigte sich übereinstimmend eine Veränderung des Hypophysineffektes, die als Diuresesteigerung zu deuten ist. Der extrazelluläre Flüssigkeitsraum erfuhr nach der Umstimmungsbehandlung eine deutliche Volumenvermehrung, die - vor allem im Hinblick auf das grosse Gebiet des extrazellulären Flüssigkeitsraumes in Cutis und Subcutis - unsere günstigen Heilerfolge erklärt.
- 10.) Auf Grund der durch unsere Untersuchungen gewonnenen Einblicke in die biologischen Reaktionen und den Wirkungsmechanismus der unspezifischen Therapie und ACTH-Behandlung, ergab sich uns die Möglichkeit neuerdings eine Anzahl von Hautkrankheiten, wie Pemphigus vulgaris, Neurodermitis u.a., unter dem Gesichtspunkt einer gemeinsamen und durch verschiedenste Noxen verursachten Störung im Hypophysen-Nebennierenrinden-System zusammenzufassen.
- 11.) Das Ergebnis aller Untersuchungen gestattete uns wichtige Vergleiche zu ziehen und daraus neue Erkenntnisse über den Wirkungsmechanismus der unspezifischen Therapie, insbesondere den kongruenten Wirkungsmechanismus bei unspezifischen Massnahmen und beim Stress-Syndrom zu erhalten.

Schrifttum.

- Adlersberg, D. u. A. Perutz : Experimentelle Untersuchungen über den Wasserhaushalt der Haut mittels Quad-
delprobe. Klin. Wschr. 1930, S. 1165.
- Aldriche, A. u. B. McClure : Untersuchungen von Ödemzuständen der
Haut mittels Kochsalzquaddel. J. amer. med.
assoc. 82, 16 (1924).
- Antweiler, H. J. : Eine Mikroschnellbestimmung der Eiweiss-
stoffe im Serum. Z. angew. Chem. 59, 33
(1947).
- " " : Die quantitative Elektrophorese in der
Medizin. Springer-Verlag 1952.
- Arnold, H. L. : "Stress"-Dermatosen. Vorschlag einer In-
tegrierung der allerge-psycho-genen Der-
matosen. Arch. of Dermat. 67, 566 (1953).
- Backer, R. : Verhalten der Kochsalzquaddel bei Ödem-
zuständen der Haut. J. amer. med. assoc. 83,
25 (1924).
- Bauer, R., Ott, H. u. S. Filler : Ergebnisse elektrophoretischer Serien-
untersuchungen am Serum-Eiweissbild be-
strahlter Krebskranker. Strahlenthera-
pie 24, 12 (1954).
- Bechhold, M. : Die Kolloide in Biologie und Medizin.
Steinkopff-Verlag 1919.
- Beck, H. : Untersuchungen mit Kochsalzquaddel usw.
Jb. Kinderheilk. 1928, S. 120.
- Beckmann, W. : Betrachtungen über das Hyaluronsäure-
Hyaluronidase-System. Ärztl. Wschr. 1953,
S. 157.
- Bennet, L. : ACTH und Kohlehydratstoffwechsel.
Amer. J. Path. 27, 704 (1951).
- Bennhold, H. : Eindrucksvolle klinische Einzelbeobach-
tungen als Ausgangspunkt langjähriger
Forschungsarbeiten. Med. Klin. 1955, S. 39.
- Berdel, W. u. G. Wiedmann : Über die Beeinflussung der Tuberkulin-
empfindlichkeit der Granulocyten durch
Cortison und ACTH in vitro. Klin. Wschr.
1954, S. 982.
- Berg, M. H., Balice, F. W. u. A. Curtis : Elektrophoretische Untersuchen-
gen vitaler Flüssigkeiten von Patienten
mit bullösen Erkrankungen. Ann. Arbor
15, 62 (1949).
- Bergmann, H., Buschmann, G. Doering, P. Fritze, E. u. F. Wendt : Der Ein-
fluss bakterieller Pyrogene (Lipopoly-
saccharide) auf die Phagocytoseaktivi-
tät der Granulocyten und auf die elek-
trische Oberflächenladung menschlicher
Blutzellen in vivo. Klin. Wschr. 1954,
S. 500.
- Bernfeld, G. : Untersuchungen mit Elektrophorese bei
ACTH-Cortison-Therapie usw. Clin. ACTH
Conf. 1, 282 (1951).
- Bernhardt, E. : Heliotherapie im Hochgebirge. Enke-Ver-
lag 1912.

- Birke, G. : Die Ausbreitung der Hyaluronidase und Streptokokken in der Haut unter dem Einfluss von Stress (Kälte), ACTH, Cortison und Desoxycorticosteronacetat. Acta med. scand. 144, 455 (1953).
- Block, W. : Zur Begutachtung peripherer Durchblutungsstörungen. Dtsch. med. Wschr. 1952, S. 1261.
- Bode, H. G. : Über die praktische Anwendung der Röntgen- und Radiumstrahlen bei Hautkrankheiten. Arch. f. Dermat. 180, 131 (1940).
- Bongiovanni, F. : Das Verhältnis der Albumine und Globuline bei Cortison usw. J. Clin. Invest. 29, 798 (1950).
- Bommer, S. u. K. Rauhut : Novocainumspritzungen peripherer Nerven bei Hautkrankheiten. Hautarzt 1950, S. 507.
- Borchardt, L. : Über die allgemeinen Grundlagen organo-therapeutischer Wirkungen. Therap. Halbmonatsh. 34, 97 u. 536 (1920).
- Bory, G. : Die parenterale Schwefeltherapie. Presse méd. 1917, S. 32 u. 47.
- Boyens, H. : Das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System. Erfahrungen über die klinische Hyaluronidase-Anwendung bei Infusionen. Ther. d. Gegw. 1950, S. 633.
- Blum, D. : Zit. nach Odier, Benno-Schwabe-Verlag 1948.
- Blumencron, W. : Zum Wirkungsmechanismus der Reizkörpertherapie. Münch. med. Wschr. 1952, S. 2206.
- Braun-Falco, O. u. R. Geimer : Über den Einfluss von Hyaluronidase und Heparin auf experimentell erzeugte Hautblasen. Arch. f. Dermat. 197, 42 (1953).
- Braun-Falco, O. u. G. Weber : Der Einfluss der Hyaluronidase auf entzündliche Vorgänge der Haut. Hautarzt 1953, S. 164.
- " " : Zur Frage der Abschwächung des antidiuretischen Hypophysineffektes unter Vigtanol. Klin. Wschr. 1952, S. 337.
- Brugsch, Th. : Lehrbuch d. inn. Med. Urban-Schwarzenberg-Verlag 1943.
- Bürgi, E. : Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte. Springer-Verlag 1942.
- Chain, D. u. B. Duthie : Das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System. Nature 1939, S. 977.
- Dalton, A. J. u. H. Selye : Das Blutbild der Alarmreaktion. Fol. haemat. 62, 397 (1939).
- Darrow, J. u. M. Harrison : Gewebsselektrolyte bei Nebenniereninsuffizienz. J. biol. Chem. 1939, S. 130.
- Darrow, J. u. F. Yannet : Stoffwechselstudien über Veränderungen der Elektrolyte und Verteilung des Körperwassers. J. clin. Invest. 1936, S. 15.
- Darier, J. : Grundriss der Dermatologie. Voss-Verlag 1936.
- Demling, L. : Elektrophoretische Aufspaltung von Organeisweiss. Klin. Wschr. 1952, S. 74.
- Demling, L., H. Kinzlmeier und N. Henning : Elektrophoretische Untersuchungen an Strukturelementen der Zelle. Klin. Wschr. 1953, S. 1103.
- D'Oelsnitz, P. : Proteintherapie und unspezifische Leistungssteigerung, zit. nach Petersen und Weichardt, Springer-Verlag 1913.

- Döllken, M. : Über die elektiven Wirkungen der Heterovakzine und Proteinkörper. Münch. med. Wschr. 1919, S. 480.
- Duran-Reynals, F. : Spreading Effekt. Yale J. biol. Med. 1939, S. 609.
- Ebbecke, R. : Die lokale vasomotorische Reaktion der Haut usw. Arch. f. Physiol. 1917, S. 169.
- Ehring, F. J. u. C. F. Thiele : Zur Technik der Grenzstrangbehandlung. Derm. Wschr. 1950, S. 1009.
- Engel, F. : ACTH- und Cortison-Nebenerscheinungen. Amer. J. Med. 10, 556 (1951).
- Eppinger, R. : Zit. nach Molenaar und Roller. Z. klin. Med. 1939, S. 136.
- Fähræus, R. : Die Plasmaproteine. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss. 3, 67 (1947-48).
- Farnsworth, H. : Wirkungen des ACTH auf das Serumeiweißbild usw. J. Clin. Med. 38, 407 (1951).
- Fleckseder, R. : Ausschwemmung von Typhusagglutininen durch Fieber verschiedener Herkunft. Wien. klin. Wschr. 1916, S. 637.
- Franke, H. : Endokrinologie. Münch. med. Wschr. 1953, S. 426.
- Freudenberg, C. u. B. György : Die Bedeutung der Elektrolyte im Wasserhaushalt. Biochem. Zschr. 1921, S. 124.
- Freund, H. : Über die pharmakologische Wirkung defibrinierten Blutes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. 88, 1 (1921).
- Freund, H. u. A. Gottlieb : Über die Bedeutung von Zerfallsprodukten für den Ablauf pharmakologischer Reaktionen. Münch. med. Wschr. 1921, S. 383.
- Gagel, O. : Die Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für den Wasser- und Kohlenhydrathaushalt. Klin. Wschr. 1947, S. 289.
- Gamble, S. : Chemie, Anatomie, Physiologie und Pathologie des extrazellulären Flüssigkeitsraumes. London-Verlag 1947.
- Gelfand, M. L. : Cortison bei allergischen Krankheiten. N. England J. Med. 1951, S. 293.
- Gibian, H. : Chemie, biologische Bedeutung und medizinische Anwendung der Hyaluronidase. Dtsch. Chemiker-Ztschr. 1950, S. 9.
- Gilman, A. u. P. Brazeau : Die Bedeutung der Nieren in der Regulation des Säurebasenhaushaltes. Amer. J. Med. 15, 765 (1953).
- Gottron, H. : Kreislaufstörungen und Hämorrhagien der Haut. Die Haut- u. Geschlechtskrankheiten. Urban-Schwarzenberg-Verlag 1935.
- Gow, A. E. : Intravenöse Proteintherapie. Brit. med. J. 1, 284 (1920).
- Grandwall, J. u. C. Anderson : Natriumrhodanid im menschlichen Körper bei Ödemen. Amer. J. digest. Dis. a. Nutr. 1934, S. 1.
- Grassmann, W., Hannig, K. u. M. Knedel : Über ein Verfahren zur elektrophoretischen Bestimmung der Serumproteine auf Filtrierpapier. Dtsch. med. Wschr. 1951, S. 333.

- Greim, S. : Das Verhalten von Farbstoffen in menschlicher und tierischer Haut, insbesondere unter der Einwirkung physikalischer Maßnahmen. Inaug. Diss. Erlangen 1951.
- Grimme, E. : Erfahrungen mit Serumlabilitätstesten als Leberfunktionsprüfung. Die Medizinische 1954, S. 1243.
- Groer, H. : Die Haut als Schutz- und Immunitätsorgan. Klin. Wschr. 1927, S. 96.
- Gross, R. u. G. H. Schmidt : Über die Relativität des Antagonismus zwischen Corticoiden und Bluteosinophilen. Klin. Wschr. 1954, S. 245.
- Guggenheimer, G. u. V. Hirsch : Normosollösung zur Untersuchung der Ödembereitschaft. Klin. Wschr. 1926, S. 704.
- Hasseltmann, C. M. u. H. Lohaus : Elektrophoretische Untersuchungen des Bluteiweisses bei Dermatosen. Ber. 65. Vers. Südw. deutsch. Dermatol. Hautarzt 1950, S. 331.
- Hauck, L. : Zur Therapie der Psoriasis vulgaris. Arch. f. Dermat. 135, 75 (1921).
- " : Behandlung der Arthropathia psoriatica. Med. Klin. 1944, S. 263.
- Hechter, E. : ACTH in der inn. Medizin. Rec. Progr. Horm. Res. 7, 301 (1952).
- Heinen, W., Czaja, J., Loosen, H. u. G. Zerlett : Elektrophoretische Untersuchungen nach dosierter körperlicher Belastung. Ärztl. Wschr. 1954, S. 41.
- Heinsen, F. : Regulationsstörungen des diencephalohypophysären Systems bei Hautkrankheiten. Arch. f. Dermat. 191, 676 (1950).
- Helmer, O. : Versuche über das Resorptionsvermögen der Haut. Inaug. Diss. Giessen 1921.
- Hench, R. : Serumproteine unter dem Einfluss von Cortison usw.. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 24, 181 (1949).
- Heni, F. : Wirkungsweise und Anwendung des Cortisons. Med. Klin. 1952, S. 669 u. 949.
- Henning, N., Kinzlmeyer, H., Demling, L. u. E. Mannuss : Elektrophoretische Untersuchungen von Zelleiweisskörpern. Klin. Wschr. 1952, S. 390.
- Hess, W. R. : Die Organisation des vegetativen Nervensystems. Basel 1948.
- " : Das Zwischenhirn. Basel 1949.
- Hoke, F. : Untersuchungen über die Intracutanreaktion. Wien. klin. Wschr. 1920, S. 41.
- Hoff, F. : Unspezifische Therapie. Springer-Verlag 1930.
- " : Unspezifische Therapie: Grundlagen und praktische Erfahrungen. Dtsch. med. Wschr. 1937, S. 9.
- " : Unspezifische Therapie und Umstimmung. Thieme-Verlag 1948.
- " : Klinische Probleme der vegetativen Regulation und der Neuralpathologie. Dtsch. med. Wschr. 1952, S. 65 ff.
- Horten, E. : Die Wirkung der Kurzwellenbestrahlung des Hypophysenzwischenhirns auf die vegetativen Funktionen beim Menschen. Klin. Wschr. 1947, S. 392.

- John, F. : Über den Wandel unserer neurohistologischen Anschauungen und die Behandlung neural-vegetativer Hautkrankheiten. Derm.Wschr. 126, 860 (1952).
- Kautzsch, E., Oswald, A. u. G. Hofmann: Die Papierelektrophorese in der Klinik. Münch. med. Wschr. 1952, S. 921.
- Kinsell, C. : ACTH und Fettstoffwechsel. Ann. Int. Med. 35, 615 (1951).
- Klecker, E. : Klinische Anwendbarkeit und Wirkungsweise des Ferments Hyaluronidase. Ärztl. Wschr. 1950, S. 638.
- Knowlton, A. : Die Störungen im Elektrolythaushalt bei Erkrankungen der Nebennierenrinde. Amer. J. Med. 15, 771 (1953).
- Koch, W. : Die Doktorarbeit. Hueber-Verlag 1951.
- Koller, S. : Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. Steinkopff-Verlag 1953.
- Kolmer, I. A. : Die Wirkung von Kaliumjodid auf die Luetinreaktion. J. amer. med. assoc. 67, 718 (1916).
- Königer, R. : Der Einfluss der Röntgenbehandlung auf den Stoffwechsel usw.. Dtsch. Arch. klin. Med. 87, 585 (1929).
- " : Über Fieberbehandlung usw.. Z. Tbk. 1919, S. 3.
- " : Über intermittierende Therapie. Münch. med. Wschr. 1919, S. 8.
- Königstein, M. : Physiologie der Haut. Die Haut- und Geschlechtskrankheiten. Urban-Schwarzenberg-Verlag 1934.
- Korting, G. : Zur Pathogenese des endogenen Ekzems. Thieme-Verlag 1954.
- Kroetz, F. : Die Änderungen der mineralischen Gesamtbilanz unter dem Einfluss des Ultraviolettlichtes. Arch. f. exper. Pathologie 120, 145 (1927).
- " : Die Allgemeinwirkung der Röntgenstrahlen und der Proteinkörper. Fortschr. Röntgenstrahl. 1925, S. 23.
- Küchmeister, H. : Hesperidinphosphat als Hyaluronidaseinhibitor. Klin. Wschr. 1954, S. 299.
- Kunde, M. : Ödemzustände und Quaddelresorptionszeit. Arch. int. Med. 38, 92 (1926).
- Lammers, L. : Zum Problem der Nebenwirkung der ACTH- und Cortison-Therapie. Z. f. H. u. G. 16, 305 (1954).
- " : Physiologische Grundlagen der Anwendung von ACTH und Cortison. Z. f. H. u. G. 16, 257 (1954).
- Lash, V. : Kochsalzquaddel bei Ödemzuständen der Haut. Ref. Zbl. Hautkrankh. 1927, S. 24.
- Lauda, E. : Die Indikationen zur Cortison- und ACTH-Therapie und deren Erfolge. Wien. med. Wschr. 1953, S. 704 u. 727.
- Laudahn, G. u. H. J. Lejeune-Jung: Über Beta-Hyperglobulinämien in klinischen Elektrophoresediagrammen, ihre Entstehung und Bewertung. Ärztl. Forsch. 8, I/407 (1954).

- Laviertes, C., Bourdillon, M. u. G. Klinghoffer: Das Volumen des extrazellulären Flüssigkeitsraumes des Menschen. J.clin.Invest. 1936, S.15.
- Leinbrock, A. : Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. Springer-Verlag 1952.
- Leonhardt, M. : Untersuchungen mit Kochsalzquaddel bei Kindern usw.. Mschr. Kinderheilk. 1928, S.39.
- Leonhartsberger, F. : Beitrag zum Wirkungsmechanismus der Reizkörperbehandlung mit besonderer Berücksichtigung der oralen Goldtherapie mit Aurubin. Münch.med.Wschr. 1954, S.987.
- Leszczynski, R. : Hautprüfung mittels Einspritzung von Farbstofflösung. Dermat.Wschr. 19, 138 (1934).
- Leszczynski, R. u. F. Blatt : Pemphigusstudien mittels Kochsalzquaddel. Arch.f.Dermat. 135, 307 (1927).
- Lever, W. : Die Proteine beim Pemphigus vulgaris. J.Invest.Dermatol. 14, 205 (1950).
- Li u. Sayers : Das adrenocorticotrope Hypophysenvorderlappenhormon. J.Biol.Chem. 149, 413 (1943).
- Linder, A. : Statistische Methoden. Birkhäuser-Verlag (Basel) 1945.
- Loeschke, H. : Physiologie der Haut; Wege der Resorption, zit.nach Königstein: Die Haut- und Geschlechtskrankheiten, Urban-Schwarzenberg-Verlag 1934.
- Löhr, W. u. H. Löhr : Über die Veränderung der phys.-chem. Struktur der Blutflüssigkeit bei beschleunigter Blutkörperpersenkung im Gefolge von Reizkörpertherapie usw.. Zschr.f.d.exp.Med. 29, 139 (1922).
- Lloyd, M. : Die Hypophysenhormone. Rec.Progr.Horm. Res. 7, 469 (1952).
- Lovett, P. : Hautprüfung bei Ödemen usw., zit.nach Leonhardt. Mschr. Kinderheilk. 39, 55 (1928).
- Luithlen, F. : Veränderungen der Hautreaktion bei Injektionen von Serum und kolloidalen Substanzen. Wien.klin.Wschr. 1913, S.1836.
- " : Über die Einwirkung parenteral eingeführter Kolloide und wiederholter Aderlässe auf die Durchlässigkeit der Gefäße. Med.Klin. 1913, S.1713.
- " : Über Veränderungen der Hautreaktion. Wien.klin.Wschr. 1913, S.653.
- Lux, F. : Die Behandlung der Gonorrhoe usw.. Münch.med.Wschr. 1919, S.592.
- Mallincrodt-Haupt, A. von : Haut und Wasserhaushalt, mit klinisch-experimentellen Beiträgen. Arch.f.Dermat. 187, 621 (1948).
- Mandl, F. : Blockade und Chirurgie des Sympathicus. Springer-Verlag 1953.
- Marchionini, A. : Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie. Springer-Verlag 1952.
- Maurer, H. J. : Über die Wirkung ionisierender Strahlen. Klin.Wschr. 1954, S.37.
- Mayr, J. K. : Der Wasser- und Kochsalzstoffwechsel bei Dermatosen. Arch.f.Dermat. 162, 135 (1930).

- McCristal, W.J. : Über den Wirkungsmechanismus der ACTH- und Cortisonbehandlung. Med. J. Austral. 1952, S. 86.
- Meier, R. u. F. Gross : Differenzierung der Therapie allergischer Erkrankungen mit Nebennierenrindenhormonen und Histamin-Antagonisten. Dtsch. med. Wschr. 1951, S. 1179.
- Menkin, V. : Die biologische Wirkung der Röntgenstrahlen, zit. nach Maurer. Klin. Wschr. 1954, S. 37.
- Mertens, H. G., Grüttner, R. u. J. Ross : Über die Behandlung der Epilepsie mit Kationenaustauschern. Klin. Wschr. 1955, S. 35.
- Meyer, Smith u. Dawson, E. : Über Hyaluronidase. Science 88, 129 (1938).
- Milbradt, W. : Experimentelle Untersuchungen zur Herabsetzung und Förderung der Hautresorption. Derm. Ztschr. 66, 37 (1933).
- Molenaar, H. u. D. Roller : Die Bestimmung des extrazellulären Wassers beim Gesunden und Kranken. Z. klin. Med. 1939, S. 136.
- Moncorps, C. : Zur Methodik der Hautpermeationsprüfung. Fett und Seifen 52, 482 (1950).
- Morales, P. L. : Die Wirkung von ACTH und Cortison auf die Erythemreaktion bei Bestrahlungen mit Röntgenstrahlen geringem kV-Wertes. Amer. J. Roentgenol. 70, 1015 (1953).
- Mudge, G. : Symposium über den Elektrolythaushalt. Amer. J. Med. 15, 761 (1953).
- Müller, L. R. : Die Lebensnerven. München 1936.
- Müller-Alberti, W. : Behandlung des torpiden Hautdefektes mit Heilfieber. Med. Klin. 1943, S. 526.
- Naide, M. : Behandlung von Hautkrankheiten durch paravertebrale Blockade sympathischer Nervenganglien. Arch. of Dermat. 57, 655 (1948).
- Nauel, H. : Verhalten der Kochsalzquaddel usw.. Arch. f. Dermat. 156, 98 (1928).
- Nonnenbruch, W. : Neuralmedizin. Münch. med. Wschr. 1954, S. 789.
- Oddgren, M. : Untersuchungen über Proteinkörperwirkung, zit. nach Petersen-Weichardt. Springer-Verlag 1923.
- Odier, J. : Die Bestimmung des extrazellulären Flüssigkeitsraumes beim Menschen mit der Natriumrhodanidmethode. Benno-Schwabe-Verlag (Basel) 1948.
- Olmstedt, R. : Hautprüfungen bei Ödemen usw.. Arch. int. Med. 37, 85 (1926).
- Oppenheim, M. : Beiträge zur Frage der Hautresorption. Arch. f. Dermat. 18, 85 (1908).
- Pautrier, M. : Die indirekte Röntgenbestrahlung usw., zit. nach Bode. Arch. f. Dermat. 180, 131 (1940).
- Pearson, G. : Stoffwechselfragen bei ACTH-Behandlung. Cancer 2, 943 (1949).
- Pellerat, J. u. A. Murat : Einfluss von Hyaluronidase und ACTH auf das Auftreten der Sensibilisation bei experimenteller Dermatitis durch p-Phenyldiamin. Bull. Soc. franc. Dermat. 60, 92 (1953).

- Penny, J.R.u.B.M.Balfour : Die Wirkung von Vitamin C auf die Mucopolysaccharidproduktion bei der Wundheilung. *J.of Path.* 61, 171 (1949).
- Perutz, A. : Physiologie und Pharmakologie des Wasserhaushaltes mit besonderer Berücksichtigung der Haut. *Zbl.f.H.u.G.* 37, 289 (1931).
- Perutz, A.u.S.Adlersberg : Handbuch der Haut- u. Geschlechtskrankheiten v. Jadassohn 1932.
- Perutz, A.u.F.Guttman : Zur pathologischen Chemie und zur Jodempfindlichkeit bei Dermatitis herpetiformis Duhring. *Arch.f.Dermat.* 158, 587 (1930).
- Perutz, A.u.A.Klein : Zur Pathologie akut-entzündlicher Dermatosen. *Arch.f.Dermat.* 165, 525 (1932).
- Peters, L. : Körperwasser. Der Flüssigkeitswechsel beim Menschen. New. Haeven 1935. Bailliere, Tindall, London 1935.
- Petersen, W.F.u.W.Weichardt : Proteintherapie und unspezifische Leistungssteigerung. Springer-Verlag 1923.
- Pfannenstiel, W. : Über die unspezifische Reiztherapie. Naturheilverfahren. Hippokrates-Verlag 1953.
- " : Unspezifische Reiztherapie. Hippokrates 24, 529 (1953).
- Pfeffer, K.H.u.Hj.Staudinger : Die Corticoidbestimmung im Urin als Funktionstest der Nebennierenrinde. *Klin.Wschr.* 1952, S.668.
- Pfeiffer, G. : Beobachtungen über Eiweisszerfallintoxikosen. *Wien.klin.Wschr.* 1921, S.110.
- Pinkus, H.u.E.Perry : Der Einfluss der Hyaluronsäure und anderer Substanzen auf die Zugfestigkeit heilender Wunden. *J.Invest.Dermat.* 21, 365 (1953).
- Pottenger, W. : Lichttherapie und ihre spezielle Bedeutung bei Lungentuberkulose. *Interstate Med.J.* 22, 818 (1915).
- Randerath, E. : Pathologie als praktisches und wissenschaftliches Problem. *Münch.med.Wschr.* 1955, S.65.
- Ricker, G. : Pathologie als Naturwissenschaft. Berlin 1924.
- Riedel, K. : Kann parenterale Zufuhr des Caseins usw. *Dtsch.med.Wschr.* 1920, S.881.
- Robert, P. : Serumuntersuchungen, insbesondere mit der Elektrophorese, bei verschiedenen Hautkrankheiten. *Dermatologica Basel* 97, 89 (1948).
- Rollier, R. : Die Behandlung durch Sonne. Paris 1915.
- Rost, G.A.u.A.Marchionini : Asthmaekzem, Asthma prurigo und Neurodermitis als allergische Hautkrankheiten. Calitzsch-Verlag 1932.
- Schade, E. : Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Steinkopff-Verlag 1920.
- Scheuring, A. : Beiträge zu den elektrophoretischen Untersuchungen in der Dermatologie. Inaug. Diss. Erlangen 1954.
- Schoen-Tischendorf : Klinische Pathologie der Blutkrankheiten. Thieme-Verlag 1950.
- " : Krankheiten der Knochen, Muskeln und Gewebe, in Handbuch inn.Med. 6. Springer-Verlag 1954.

- Schmermund, H.J., Kunkel, H.A. u. H. Küchmeister: Gewebesclearance-Untersuchungen mit Na²⁴ beim Schwangerschaftsödem. *Klin. Wschr.* 1954, S. 33.
- Schittenhelm, H. : Zur Frage der Proteinkörpertherapie. *Münch. med. Wschr.* 1921, S. 949.
- " : Therapie und Praxis der Proteinkörperwirkung. *Med. Klin.* 1922, S. 1476.
- Schmidt, R. : Proteinkörpertherapie; in *Klin. Fortbildung. Urban-Schwarzenberg-Verlag* 1934.
- Schmücking, C. : Die Bestimmung der Quaddelresorptionszeit mit Hilfe radioaktiver Kochsalzlösung. *Arch. f. Dermat.* 193, 35 (1951).
- Schneider, G. : Bluteiweiss- und Organeiweissbestand unter Cortisonbehandlung im Experiment. *Ann. Int. Med.* 35, 615 (1951).
- Scholl, E. : Experimentelle Untersuchungen über die Resorption von Farbstoffen. *Inaug. Diss.* Bonn 1939.
- Schönfeld, W. : Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. *Heidelberg* 1948.
- Schreiner, K. u. W. Wendelberger : Über das reticuloendotheliale System. *Zbl. f. H. u. G.* 47, 369 (1934).
- Schuler, B. : Die quantitative Elektrophorese in der Medizin. *Springer-Verlag* 1952.
- Scully, R. : Psoriasis vulgaris. *J. amer. med. assoc.* 69, 20 (1917).
- Selye, H. : Allergie und allgemeines Adaptionssyndrom. *Internat. Arch. Allergy a. Appl. Immunol.* 3, 267 (1952).
- " : Der heutige Stand der Stress-Konzeption. *Münch. med. Wschr.* 1953, S. 426.
- Serke, U. u. K. Hoppe : Klinische Untersuchungen des Mineral- und Wasserhaushaltes bei Lungentuberkulösen. *Klin. Wschr.* 1953, S. 976.
- Sherrick, A. : Der Einfluss von Kaliumjodid auf den Ausfall der Luetinreaktion. *J. amer. med. assoc.* 65, 404 (1915).
- Siebeck, K. : Der Wasserhaushalt. *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* von Bethe. *Springer-Verlag* 1926.
- Siedeck, W. u. K. Wenger : Untersuchungen über das vegetative Nervensystem. *Wien. Ztschr. Inn. Med.* 1948, S. 304.
- Singer, B. : Heliotherapie. *Arch. of pediatr.* 37, 193 (1920).
- Speransky, A. D. : Grundlagen der Theorie der Medizin, *Saenger-Verlag* 1950.
- Starkenstein, W. : Proteinkörpertherapie und Entzündungshemmung. *Münch. med. Wschr.* 1919, S. 205.
- Starlinger, W. : Über die physiologisch-chemische Beeinflussung des Blutes durch Tuberkulin usw. *Ztschr. f. exp. Med.* 27, 305 (1922).
- Staub, H. u. A. Jezler : Kolloidreaktion im Serum. *Klin. Wschr.* 1935, S. 1638.
- Stettbacher, A. : Klinische Untersuchungen zur Verwendung der Hyaluronidase (Permease Cilag). *Helvet. med. Acta, Ser. A*, 20, 206 (1953).
- Stockes, C. : Studien über intradermale Sensibilisierung. *J. of infect. dis.* 18, 402 (1916).

- Storm van Leeuwen : Allergische Krankheiten.Springer-Verlag 1928.
- Studer,A. : Zur Frage der Angriffsorte von Compound E(Cortison).Z.f.d.gesamte exp. Med.121,287(1953).
- Sulzberger,M.B. : ACTH- und Cortison-Behandlung.Z.f.H.u. G.16,303(1954).
- Sulzberger,M.B.,Sauer,G.C.,Herrmann,F.,Baer,R.L.u.I.L.Millberg: Die Wirkung von ACTH und Cortison auf bestimmte Krankheiten und physiologische Funktionen der Haut.Invest.Dermat.16,323(1951).
- Summa,C.u.M.Volpicelli : Hyaluronsäure und Hyaluronidase.Über den Einfluss künstlichen Fiebers auf die Antimucinaseaktivität der Haut.Reumatismo(Milano)4,299(1952).
- Sunder-Plassmann,P. : Sympathicus-Chirurgie.Thieme-Verlag 1953.
- Svartz,B. : Zit.nach Leonhartsberger.Münch.med. Wschr.1954,S.987.
- Tappeiner,R.von : Beobachtungen über Eiweisszerfallintoxikosen,zit.nach Pfeiffer.Wien.klin. Wschr.1921,S.79.
- Tischendorf,W.u.K.Müller: Die Wirkung des adrenokortikotropen Hormons(ACTH)bei erworbenen hämolytischen Anämien,Agranulocytosen, Thrombopenien und lymphosarkomatösen Leukämien.Dtsch.med.Wschr.1954,S.1622.
- Tiselius,A. : Ein neuer Apparat für die elektrophoretische Analyse von Kolloidmischungen. Trans.Faraday Soc.33,524(1937).
- Thorn,G.W.,Forsham,P.H.,Frawley,T.F.,Hill,S.R.,Roche,M.,Staehlin, M.u.D.L.Wilson: Die klinische Bedeutung von ACTH und Cortison.New.England J. Med.242,783,824 u. 865(1950).
- Toeniessen,R. : Die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für die Wärmeregulation und den Stoffwechsel.Erg.inn.Med.23,141(1923) und in L.R.Müller: Die Lebensnerven. München 1936.
- Urban,W. : Probleme der Lichtbiologie.Fortb.kurs f.Strahlenheilk.a.d.Gebiet d.Dermat., Just.Lieb.Hochschule Giessen,Mai 1954.
- Vonkennel,J. : Synthese in der praktischen Medizin und Grundlagen der unspezifischen Therapie.Die ärztl.Fortbild.5,222(1954).
- " : ACTH- und Cortison-Behandlung.Z.f.H.u. G.16,300(1954).
- Wagner,K.u.G.Stepantschitz: Die Wirkung von Cortison und Antihi- staminika auf den Ablauf experimenteller hämolytischer Anämien.Münch.med. Wschr.1954,S.1286.
- Wang,C. : Serumweißveränderungen nach Cortison- behandlung usw..18.Inter.Physiol.Kongr. Kopenhagen 1950.
- Weber,E. : Grundriss der biologischen Statistik. Fischer-Verlag 1948.

- Weichardt, W. : Über die Grundlagen der unspezifischen Therapie. Springer-Verlag 1934.
- " : Die Leistungssteigerung als Grundlage der Proteinkörpertherapie. Springer-Verlag 1922.
- Weissbecker, L. : Klinik der Nebenniereninsuffizienz und ihre Grundlagen. Enke-Verlag 1954.
- " : Theorie und Praxis des Hypophysen-Nebennieren-Systems und seiner Hormone. Die Medizinische 1954, S. 1332.
- Westphal, O. : Die pyrogenen Lipopolysaccharide. Praxis (Bern) 1951, S. 789.
- Whitney, F. : Kaliumzufuhr bei ACTH-Nebenerscheinungen. Federation Proc. 9, 134 (1950).
- Wuhrmann, F. u. K. Leuthardt : Zur Prüfung der Labilität des Blutserums in der Praxis. Klin. Wschr. 1948, S. 351.
- Wuhrmann, F. u. Ch. Wunderly : Die Bluteiweisskörper des Menschen. Benno-Schwabe-Verlag 1947.
- Wunderly, Ch. u. F. Wuhrmann : Die Cadmiumtrübungsreaktion. Schweiz. med. Wschr. 74, 185 (1944).
- Zach, F. S. : Die Diagnostik vegetativer Funktionsabläufe auf elektrischem Wege. Münch. med. Wschr. 1952, S. 2204.

